



Processus de choix de projets dans l'industrie pharmaceutique et politique de santé.

Cécile Hourcade-Behaghel

► To cite this version:

Cécile Hourcade-Behaghel. Processus de choix de projets dans l'industrie pharmaceutique et politique de santé.. Sciences de l'Homme et Société. Ecole Polytechnique X, 2003. Français. NNT : . pastel-00000734

HAL Id: pastel-00000734

<https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00000734>

Submitted on 21 Jul 2010

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE DE DOCTORAT DE L'ÉCOLE POLYTECHNIQUE

Domaine : Économie et sciences sociales

Spécialité : Gestion

**PROCESSUS DE CHOIX DE PROJETS DANS L'INDUSTRIE
PHARMACEUTIQUE ET POLITIQUE DE SANTÉ**

présentée par

Cécile HOURCADE-BEHAGHEL

Soutenue le 15 octobre 2003, devant le jury composé de :

Monsieur **Bertrand BELLON**, Président du jury
professeur d'université. ADIS, Faculté Jean-Monnet

Monsieur **Denis BOUYSSOU**, rapporteur
directeur de recherche au CNRS. LAMSADE Université Paris Dauphine

Madame **Muriel HAÏM**
directeur des relations extérieures, affaires économiques et de la communication. MSD-Chibret

Monsieur **Claude LE PEN**, rapporteur
professeur d'université. LEGOS, Université Paris Dauphine

Monsieur **Christophe MIDLER**
directeur de recherche au CNRS. CRG, École Polytechnique

Monsieur **Gérard de POUVOURVILLE**, directeur de thèse
directeur de recherche au CNRS. CREGAS, INSERM-CNRS

L'École Polytechnique n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Gérard de Pouvourville a été à l'origine de cette recherche et a dirigé cette thèse. Je lui dois de m'avoir proposé un sujet passionnant au croisement d'intérêts sociaux et économiques. Pour son soutien, sa confiance constante et ses nombreux conseils, je lui adresse mes plus sincères remerciements.

Deux centres de recherche m'ont accueillie pendant ce travail : le groupe IMAGE pour ma première année de thèse et le CREGAS ensuite. Je tiens à remercier les membres du groupe IMAGE qui m'ont chaleureusement accueillie. Je tiens également à remercier les membres du CREGAS. Ils ont participé à enrichir mon travail par leurs conseils et leurs séminaires de recherche. Une mention spéciale aux personnes « du premier » que j'ai côtoyées au jour le jour et avec qui j'ai passé de très bons moments : Sophia, Marine, Jean-François, Raphaël, Yaël et enfin Virginie, amie et partenaire de discussions impromptues sur le médicament.

Je tiens également à remercier le Centre de Recherche en Gestion, laboratoire auquel je suis rattachée, pour les séminaires auxquels j'ai assisté et les échanges que j'ai pu avoir avec les chercheurs et doctorants. Je remercie en particulier Denis Bayart et Christophe Midler pour m'avoir permis de réaliser des entretiens auprès d'un laboratoire pharmaceutique et pour m'avoir donné des conseils précieux pendant cette thèse.

Denis Bouyssou m'a reçue à plusieurs reprises et m'a donné des pistes fructueuses pour la modélisation effectuée en dernière partie de thèse. Je le remercie, ainsi que Christophe Midler, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de présoutenance.

Je remercie Claude Le Pen et Denis Bouyssou d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse.

Je remercie Muriel Haïm pour m'avoir conseillée dans la conception du questionnaire.

Je remercie également Anne Plunket et Sabine Ferrand-Nagel de l'ADIS pour les réunions rafraîchissantes du « GRIP » (groupe de recherche sur l'industrie pharmaceutique).

Je remercie pour leur soutien financier l'École Nationale de la Santé Publique, la Fondation pour la Recherche Médicale, MSD-Chibret Laboratoires ainsi que le CREGAS.

Enfin, je remercie vivement l'ensemble de ma famille et belle famille ainsi que mes amis pour m'avoir entourée et encouragée tout au long de cette thèse. Je dois un grand merci à mes beaux-parents qui m'ont accueillie chez eux et ont pris en charge Pauline : ils m'ont ainsi permis de poursuivre la rédaction de ma thèse pendant les quelques soucis de santé familiaux. Je tiens également à remercier mon père pour m'avoir donné l'envie de réaliser une thèse en sciences sociales et pour m'avoir proposé des pistes de réflexion à plusieurs reprises. Je lui dédie cette thèse ainsi qu'à Laurent auquel je dois beaucoup, notamment une relecture minutieuse et son soutien constant au quotidien.

A mon père,
A Laurent,

SOMMAIRE

Introduction générale	1
<u>Partie I. Intervention de l'État : l'impact des mécanismes de régulation sur l'innovation pharmaceutique</u>	11
<i><u>Chapitre I. L'État comme acteur de l'innovation industrielle : impact sur l'innovation médicamenteuse</u></i>	<i>15</i>
I - La recherche publique	15
I.1. L'État initiateur de la recherche médicale	
I.2. Une importance exacerbée de la recherche publique dans le secteur pharmaceutique	
I.3. La transmission entre public et privé	
I.4. Le besoin d'intégration de la connaissance publique dans les cas de rupture technologique	
II- Le droit de la propriété industrielle	23
II.1. Le brevet pour les spécialités pharmaceutiques : une incontournable incitation à l'innovation ?	
II.2. Le brevet contesté	
III - Le crédit d'impôt recherche	34
III.1. Quelles incitations fiscales aujourd'hui pour la R&D	
III.2. L'efficacité du crédit d'impôt recherche	
IV - Les actions incitatives ciblées dans le secteur pharmaceutique	40
IV.1. Les médicaments orphelins	
IV.2. Les lois en faveur du développement des médicaments pédiatriques	
<i><u>Chapitre II. La régulation de la commercialisation : son impact sur l'innovation médicamenteuse</u></i>	<i>46</i>
I - Les acteurs publics de la régulation de l'accès au marché	47
II - La protection des personnes à l'origine d'un mécanisme de régulation central : l'autorisation de mise sur le marché	50
III - Les modalités de la commercialisation après l'AMM : la politique française	55
IV - Régulation de l'offre, régulation de la demande : des mécanismes complémentaires dans la maîtrise des dépenses de santé	64
IV.1. USA : un système basé sur la concurrence et la liberté des prix pour les médicaments	
IV.2. L'Allemagne et les prix de référence : la régulation de la demande induit la régulation de l'offre	

- IV.3. Royaume-Uni : le contrôle des profits
- IV.4. Retour sur le système français
- IV.5. La question des génériques
- IV.6. Des préoccupations proches et des réponses hétérogènes

Partie II. Une analyse du processus de choix de R&D dans l'industrie pharmaceutique	85
<i>Chapitre III. Le contexte concurrentiel de la R&D pharmaceutique.....</i>	<i>86</i>
I - Une description du processus de R&D pharmaceutique	86
I.1. Les grandes étapes du processus de R&D d'un médicament	
I.2. Les essais cliniques : quels acteurs, quels relations ?	
I.3. Les coûts, la durée et le risque de la R&D pharmaceutique	
II - Les caractéristiques de l'industrie pharmaceutique et leur évolution	101
II.1. Un contexte international	
II.2. Les règles du jeu de la concurrence et leur évolution	
II.3. La rentabilité de l'industrie pharmaceutique et la bourse	
II.4. L'appauvrissement des portefeuilles	
II.5. Le marché des licences, les vagues de fusion/acquisition : des conséquences de ces évolutions	
<i>Chapitre IV. Processus de choix de R&D dans l'industrie pharmaceutique</i>	<i>114</i>
I - Méthodologie et cadre d'analyse	115
II - Organisation globale d'un laboratoire pharmaceutique	120
III - L'équipe projet : une réponse aux impératifs de rentabilité et de temps	125
IV - Hiérarchisation des objectifs de l'entreprise et structure des décisions de R&D	139
V - La problématique monoprojet	141
VI - La problématique multiprojet : gestion du portefeuille de projets de R&D	162
Partie III. Quelles incitations publiques à l'innovation pharmaceutique privée ?	181
<i>Chapitre V. Propositions théoriques d'incitations publiques à l'innovation</i>	<i>182</i>
I - Les différentes logiques qui structurent les choix de R&D	183
II - Effet des mécanismes décrits sur la production des innovations thérapeutiques d'un point de vue social et les mécanismes incitatifs possibles	185
III - Avantages et limites des actions publiques envisagées	193

<i>Chapitre VI. Modèle de simulation des choix de portefeuille de projets dans l'industrie pharmaceutique</i>	205
I - Une modélisation simplifiée du processus de décision des firmes pharmaceutiques	205
I.1. Générer des projets aléatoires réalistes	
I.2. Expression de la valeur économique d'un projet en fonction des critères de décision	
I.3. Une modélisation du choix de portefeuille pharmaceutique	
II - Modalités d'exploitation du modèle pour simuler l'impact d'incitations publiques sur la transformation des choix des firmes	237
<i>Chapitre VII. Analyse de l'impact Éventuel d'incitations publiques sur les choix de R&D pharmaceutiques</i>	240
I - Analyse du modèle de génération de projets	240
II - Analyse du choix des firmes sans incitation publique	247
III - Types de signaux testés	251
IV - Analyse des résultats	254
V - Analyse de sensibilité	274
VI - Limites du modèle	276
Discussion et conclusion	279
Conclusion générale	282
Liste des sigles et termes spécifiques	291
Bibliographie	293
Annexes	304
Annexe I : Critères pour l'évaluation du SMR	304
Annexe II : Les changements dans la recherche pharmaceutique	305
Annexe III : Les outils de gestion de portefeuille	313
Annexe IV : Tableaux de résultats de simulations	322
Annexe V : Questionnaire	333

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Positionnement du sujet

Le bien médicament participe de deux logiques distinctes :

Parce qu'il est un produit rentable et parce qu'il représente un investissement en recherche et développement (R&D) très élevé, il est conçu, développé, produit et commercialisé par une industrie privée : l'industrie pharmaceutique.

Il faut entre 8 et 12 ans de R&D pour mettre sur le marché un médicament. Les projets sont très risqués, puisque pour 20 molécules en début de développement, seule une sera mise sur le marché. Si l'on prend en compte ces échecs, le développement d'une molécule coûte aujourd'hui environ 500 millions de dollars. Pourtant, l'industrie pharmaceutique est très rentable, et se situe parmi les valeurs boursières les plus sûres : elle est souvent qualifiée de valeur refuge. Il s'agit d'une industrie privée dont la logique de sélection de ses projets en développement est de façon dominante une logique de maximisation du profit. Chaque entreprise effectue le choix des orientations stratégiques qu'elle souhaite prendre, et le choix des projets qu'elle souhaite développer. Ainsi le médicament a des caractéristiques de bien privé et est régi par une première logique : la rentabilisation pour les actionnaires.

Par ailleurs, le médicament a une finalité de soin. La santé est un bien à caractère socialisé dans de nombreux pays développés (Europe, Japon, USA). L'accès aux soins pour tous, y compris dans les pays en voie de développement, est un sujet de société qui alimente un certain nombre de débats : les réformes de Medicare et Medicaid aux USA, la création de la CMU, Couverture Maladie Universelle en France, le procès de Pretoria dans lequel était en jeu la question du droit d'accès aux médicaments contre le SIDA dans les pays qui n'ont pas les moyens de payer le prix imposé par les laboratoires pharmaceutiques et les réactions qui ont suivi le retrait de la plainte de l'industrie. L'amélioration de l'état de santé des populations est un enjeu social reconnu. Le médicament a des caractéristiques de bien public.

L'objectif de cette thèse est de placer en vis-à-vis ces deux logiques qui induisent des modes de fonctionnement et des objectifs différents.

La théorie du bien-être sous l'hypothèse d'une concurrence parfaite aurait comme conclusion que ces deux logiques coïncident : la maximisation, sous contrainte de ressources financières et humaines, de la rentabilité des entreprises privées coïncide avec la maximisation de l'intérêt général. C'est un argument cité par certains économistes de laboratoires pharmaceutiques.

Or nous ne sommes pas dans une situation de concurrence parfaite pour les raisons suivantes :

- Dans les industries où les coûts de R&D sont importants, un mécanisme réglementaire a été créé pour permettre aux entreprises privées de rentabiliser leur investissement : le brevet. La loi sur la propriété intellectuelle leur garantit une exclusivité commerciale qui les protège de toute copie. Ceci instaure une condition qui ne répond pas au schéma de la concurrence parfaite. C'est le cas de l'industrie pharmaceutique.
- Le médicament est un bien qui a des propriétés qui peuvent mettre en cause la sécurité des consommateurs. Les instances publiques des pays industrialisés ont mis en place un dispositif pour garantir au patient cette sécurité : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).
- Le « consommateur », qui est le patient, n'a pas les connaissances suffisantes pour consommer le bien médicament. Le médecin, garant de ces connaissances, sert d'intermédiaire dans l'acte d'achat. Ainsi, l'acheteur est scindé entre celui qui décide et celui qui consomme.
- Dans les pays développés, la santé est prise en charge par des systèmes d'assurance. Ainsi, l'acheteur est à nouveau scindé entre celui qui paie et celui qui consomme (le patient). Dans la plupart des pays de l'Union Européenne, l'État s'est investi dans le domaine de la santé et intervient notamment par l'instauration de systèmes d'assurance publique. En France, il s'agit de la sécurité sociale.
- De plus, on peut considérer que l'acheteur est unique dans la plupart des pays européens. Ainsi, il est en position de monopsonne. Ce n'est pas le cas aux USA : en dehors des organismes publics Medicare et Medicaid, l'assurance pour la santé est privée et gérée essentiellement par les Health Maintenance Organizations (HMO), organisations à but lucratif. Les HMO sont en concurrence entre eux.

Ainsi ces deux logiques (industrielle et pouvoirs publics) peuvent ne pas coïncider. A l'opposé, elles ne peuvent pas être qualifiées d'antagonistes car elles ont des intérêts communs. Les laboratoires pharmaceutiques sont à l'origine de nombreux traitements qui sauvent des vies ou améliorent la qualité de vie. Ils ont un intérêt financier direct à commercialiser des produits sur les pathologies où il y a un besoin thérapeutique, - on parle alors de "vide thérapeutique"- , à condition que la taille de marché soit suffisante pour rentabiliser leurs investissements en recherche et développement.

Ce point de rencontre entre ces deux logiques n'implique cependant pas que les décisions prises en interne par les laboratoires pharmaceutiques répondent au mieux aux priorités de

santé publique. L'exemple des maladies orphelines¹ le montre. Ces pathologies sont « orphelines » parce qu'elles ne trouvent pas de sponsor pour développer les médicaments potentiels, du fait de leur non-solvabilité. Effectivement, la logique des entreprises répond à un objectif de rentabilité dans les choix de projets, alors que la logique des pouvoirs publics répond à un objectif de santé publique, dans un contexte de contrainte budgétaire (équilibre des comptes de l'assurance maladie). Elles ne peuvent donc pas coïncider, même si elles ne sont pas contraires.

Plus concrètement, on constate depuis longtemps un manque de dialogue et de connaissance réciproque entre pouvoirs publics et laboratoires pharmaceutiques. Ceci n'a pas empêché le système de fonctionner de façon relativement satisfaisante mais la situation est plus tendue aujourd'hui dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé d'une part et d'appauvrissement des portefeuilles de projets des firmes d'autre part.

Les laboratoires pharmaceutiques reprochent aux pouvoirs publics de n'avoir pas de politique de santé publique claire concernant le médicament. Jusqu'à il y a 20 ans, cette politique n'apparaissait pas comme nécessaire car les entreprises pharmaceutiques développaient des médicaments innovants et ont comblé de nombreux vides thérapeutiques, améliorant ainsi visiblement la santé publique. Les désaccords portaient alors essentiellement sur la forte rentabilité des firmes et la pression exercée sur les prix par celles-ci. Autrement dit, l'output de la recherche et développement (R&D) pharmaceutique était considéré comme relativement satisfaisant.

Plusieurs tendances ont conduit au mécontentement réciproque de ces deux sphères. Les systèmes d'assurance maladie des pays développés sont aujourd'hui très déficitaires. Les États se trouvent donc investis du rôle de maîtriser les dépenses de santé. Les politiques menées visent les différents champs de la santé (hôpitaux, médecine de ville, médicaments...), mais le médicament est particulièrement visé par les différentes politiques de maîtrise des coûts de l'assurance maladie : c'est un poste de dépense en forte croissance et qui concerne une industrie réputée très rentable. En parallèle, bien qu'elle continue de faire progresser la médecine, la capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique s'est réduite : de nombreux produits sortant de leur R&D sont peu innovants. Ces produits sont appelés « me-too » ou « médicaments moi-aussi » parce qu'ils ne sont qu'une copie d'un médicament déjà commercialisé, bien qu'avec une forme chimique différente qui leur confère le droit à la propriété industrielle.

Ce type de médicaments augmente les coûts pour l'assurance maladie : un accroissement du nombre de concurrents augmente, dans le domaine du médicament, la taille du marché de façon plus ou moins justifiée ; par ailleurs, ces médicaments, considérés comme nouveaux par

¹ Les maladies orphelines sont des pathologies qui ne disposent pas de traitement à cause de la non-solvabilité de leur marché (maladies rares ou maladies tropicales des pays en voie de développement).

les médecins, attirent une grande partie des prescriptions bien que l'innovation qu'ils présentent soit minime et qu'ils soient parfois plus chers que certains concurrents, génériques ou non. Ceci est dû à l'efficacité des pratiques promotionnelles de l'industrie auprès des médecins, à leur attrait pour l'innovation et à leur faible sensibilité au prix.

De plus, les me-too réduisent le potentiel d'innovation réelle des firmes car ils mobilisent des ressources internes limitées.

Dans ce contexte, les pouvoirs publics sont de plus en plus critiques sur les médicaments qui sortent de la R&D pharmaceutique privée : ils reprochent aux entreprises de développer trop de produits peu innovants, qu'ils souhaiteraient ne plus voir financés par les systèmes d'assurance maladie. Certaines classes thérapeutiques, comme les statines pour le contrôle du cholestérol ou les β -bloquants dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, sont saturées. On constate également que les choix de R&D produisent des abandons lorsque le potentiel économique d'une molécule nouvelle est trop faible ou pour d'autres raisons stratégiques. Certaines zones thérapeutiques ne sont pas explorées, comme le montre l'exemple extrême des maladies orphelines. En parallèle de ces critiques, les entreprises pharmaceutiques affichent une rentabilité très importante face à des systèmes d'assurance maladie en déficit.

De son côté, l'industrie pharmaceutique rétorque que sa rentabilité est à la hauteur des risques qu'elle prend et qu'elle fait son possible pour développer des traitements nouveaux, qui sont en effet les plus rentables pour elle lorsque la population concernée est suffisamment importante.

Le contexte de maîtrise des dépenses de santé introduit une contrainte économique forte dans les orientations prises par les différentes politiques publiques sur le médicament. On observe aujourd'hui une tentative de durcissement de ces politiques. De nombreux États ont opté pour le développement du marché des génériques, copies identiques des médicaments initiaux dits "princeps"², copies qui sont autorisées une fois le brevet tombé dans le domaine public. Ces médicaments ont la propriété de proposer des baisses de prix très importantes (de l'ordre de 30%) car les coûts de développement sont très faibles. Ces politiques ont eu un impact important sur la chute des ventes des produits princeps en particulier aux USA. En Europe, le marché des génériques est en développement. Mais il s'agit de mesures à objectif financier et qui ont un impact indirect et non sélectif sur les choix de R&D des firmes. Quant aux politiques visant à réduire le coût représenté par les produits me-too, elles restent très timides en Europe bien que la question soit débattue. Aux USA des baisses de prix sont observées pour certains produits de type "me-too". Mais de façon générale les politiques actuelles sur les prix des nouveaux médicaments restent globales et visent à réduire les prix des médicaments de façon non sélective.

² La molécule princeps désigne la molécule du premier inventeur, par opposition aux molécules « copies », que l'on appelle génériques

Dans ce contexte de durcissement général des exigences publiques, les laboratoires pharmaceutiques reprochent à ceux-ci un manque de visibilité et un positionnement politique comptable qui décourage l'innovation et qui n'est pas une politique de santé publique dans le domaine du médicament. Les mesures prises ont selon eux pour conséquence de réduire leurs ventes qui sont la base du financement de leur R&D, sans qu'une prime à l'innovation ne soit envisagée. Elles réduisent donc la capacité d'innovation des firmes. Les institutions publiques concernées expriment finalement peu leurs priorités, ou bien de façon diffuse et imprécise.

Ainsi, les portefeuilles de projets des firmes pharmaceutiques intensives en R&D sont aujourd'hui relativement pauvres. Les pouvoirs publics ne voudraient en parallèle plus payer pour des me-too. Le manque de dialogue et de connaissance réciproque de ces deux sphères (publique et privée) augmente la tension qui existe entre pouvoirs publics et industrie pharmaceutique. Nous souhaitons ainsi analyser d'une part des outils mobilisés aujourd'hui par les pouvoirs publics pour agir sur l'innovation pharmaceutique et d'autre part le processus de décision de l'industrie pharmaceutique, de ses caractéristiques et exigences.

L'objectif final de notre travail de recherche est de savoir si, d'un point de vue théorique, il peut exister des incitations publiques qui poussent les entreprises à prendre en compte des priorités en termes de santé publique dans leurs décisions de R&D, en se plaçant au décours du processus de gestion du portefeuille de projets.

Quels médicaments intéressent notre question ?

Il existe différents types de médicaments, qui peuvent se différencier selon des critères industriels ou de mode de consommation : investissements en R&D élevés ou non, sous brevet ou non, remboursés ou non, prescrits ou non etc.

Généralement, le découpage est fait entre les catégories suivantes :

- Les médicaments éthiques ou de prescription : il s'agit des médicaments qu'un patient se procure sur ordonnance d'un médecin.
- Les OTC (Over The Counter) ou médicaments sans ordonnance : il s'agit des médicaments que l'on peut se procurer soi-même, soit dans les pharmacies, soit dans d'autres systèmes de distribution (voire des grandes surfaces), le mode de distribution autorisé variant suivant la législation des pays. Dans les statistiques sur la consommation de médicaments, font partie de la catégorie OTC tous les médicaments achetés par les patients sans ordonnance médicale et qui sont donc payés de leur poche.
- Les génériques : ce sont des médicaments qui sont des copies quasi-identiques de médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public. A partir du moment où un produit n'est plus protégé par l'exclusivité commerciale que lui confère le brevet, des

entreprises, souvent spécialisées dans les génériques, commercialisent à leur tour le produit, avec des coûts de recherche et développement marginaux par rapport aux coûts nécessaires au développement d'un nouveau principe actif (environ cinquante fois moins coûteux à mettre au point). L'arrivée d'un générique représente un changement des conditions de la concurrence sur le marché concerné, mais il ne s'agit pas là d'une innovation.

Les génériques peuvent être des OTC ou des médicaments éthiques. Certains médicaments achetés sans ordonnance (donc comptés comme OTC) peuvent également être prescrits : par exemple l'aspirine. En France, on peut l'acheter en tant qu'OTC, ou se la faire prescrire par un médecin et elle est alors remboursée. Les OTC sont des produits dont le principe actif n'est dans la plupart des cas plus protégé par le brevet.

Nous ne nous intéressons pas à ces deux dernières catégories (OTC et génériques) qui n'apportent pas d'amélioration en terme de santé par rapport aux thérapies existantes. Elles impliquent simplement des modifications des règles de concurrence (génériques) ou des modes de consommation (OTC). Si favoriser l'automédication est aujourd'hui considéré comme une source d'amélioration potentielle de la santé, il ne s'agit toutefois pas d'une « nouvelle thérapie », mais d'induire un changement d'attitude du patient vis-à-vis de sa santé.

Nous nous intéressons donc uniquement au développement et à la commercialisation des médicaments de prescription, qui ne sont pas des génériques. Ils sont sous brevet au moment de leur commercialisation. Ils peuvent être remboursés ou non (le Viagra® contre l'impuissance masculine n'est par exemple pas remboursé en France aujourd'hui). Ils sont la plupart du temps à prescription obligatoire, car les nouveaux médicaments sont encore trop mal connus des patients pour qu'on puisse les autoriser à les consommer sans avis médical. Ils ont nécessité une recherche et un développement longs et coûteux.

Définitions de l'innovation dans le domaine du médicament

Puisque nous nous intéressons à la recherche et développement pharmaceutique, nous nous devons de définir ce que nous entendons par innovation dans le domaine du médicament, car cela peut prendre plusieurs sens, selon que l'on prend un point de vue technique ou thérapeutique. En effet, d'un côté le médicament est issu de technologies nouvelles et du développement de la connaissance scientifique. La recherche et développement dans le domaine du médicament induit des connaissances nouvelles, qui peuvent d'ailleurs dépasser le simple cadre du médicament lui-même. D'un autre côté, l'objectif final d'un médicament est thérapeutique et non technologique. Un nouveau médicament peut donc être qualifié d'innovation technologique et/ou d'innovation thérapeutique, l'un n'impliquant pas nécessairement l'autre.

Donnons quelques définitions préalables:

- ♦ La substance d'un médicament se sépare entre son principe actif et l'excipient :
- L'excipient n'est pas actif. Il sert dans l'administration du médicament.
- Le principe actif d'un médicament est la formule chimique ou le composant biologique qui est efficace contre la maladie visée. C'est lui qui constitue l'innovation la plus importante et c'est à lui que nous nous intéressons ici.

Les seules différences possibles entre un médicament princeps et son générique concernent l'excipient.

♦ Ensuite, il faut distinguer nouvelle spécialité et nouveau principe actif. Un nouveau principe actif est une nouvelle formule chimique ou un composant biologique qui a nouvellement fait ses preuves. Une nouvelle spécialité peut être, pour un même principe actif, un nouveau conditionnement, un nouveau mode d'administration. Une nouvelle spécialité peut être un nouveau principe actif mais également faire appel à la gestion du cycle de vie d'un produit (transformation en médicament d'automédication ; nouvelle forme, gélules par exemple, nouveau conditionnement, boîte de 24 par exemple), ou à une modification des règles de concurrence (tombée du brevet dans le domaine public et copie par d'autres laboratoires de la molécule princeps). L'innovation qui nous intéresse est celle d'un nouveau principe actif.

Nous définissons une innovation technologique dans le domaine du médicament comme la découverte d'un nouveau principe actif avec une efficacité et une innocuité relative³ prouvée dans une pathologie déterminée. Cette forme d'innovation nécessite un investissement long et coûteux en recherche et développement, que seuls certains laboratoires pharmaceutiques sont à même de fournir. C'est à cette catégorie d'entreprises que nous nous intéressons : il s'agit d'entreprises intensives en R&D (recherche et développement). Celles qui sont spécialisées dans la production de génériques ou de médicaments d'automédication, ou dans le développement de nouvelles formes galéniques sortent de notre champ d'étude. Nous devons toutefois signaler que certaines innovations sur les voies d'administration du produit ont constitué des innovations technologiques et thérapeutiques très importantes.

Sur le plan de la santé, nous définissons un médicament comme étant une innovation thérapeutique s'il apporte une amélioration en terme de santé par rapport aux procédés thérapeutiques existants (qu'il s'agisse de médicaments, de chirurgie ou autre). Une amélioration peut prendre les directions suivantes :

³ Le terme d'innocuité relative se rapporte à la gravité de la pathologie que traite le médicament : les médicaments ont pour la plupart des effets secondaires. La gravité tolérée de ces effets dépend de la gravité de la maladie. On n'acceptera pas la possibilité de complications graves pour un traitement contre le rhume, mais davantage pour un traitement contre le SIDA ou le cancer métastatique.

- Le nouveau médicament a une efficacité supérieure aux médicaments ou dispositifs thérapeutiques existants.
- Le nouveau médicament présente une amélioration en terme d'effets secondaires.
- Il améliore la qualité de vie du patient (par exemple un produit qui évite une hospitalisation prolongée, ou permet de reprendre plus rapidement le travail).
- Il améliore l'observance (par exemple une réduction du nombre de prises par jour).

Une innovation technologique peut représenter une innovation thérapeutique modeste. Il arrive fréquemment que plusieurs laboratoires commercialisent des principes actifs différents sur une même indication. Ceux qui arrivent sur le marché à la suite de la première innovation commercialisée et présentent un apport thérapeutique marginal sont appelés les « me-too », ou médicaments « moi-aussi » en traduction littérale. Ces médicaments peuvent représenter une innovation technologique plus ou moins importante. Certains d'entre eux exploitent des pistes de recherche ou mécanismes d'action distincts et représentent individuellement des avancées dans la connaissance médicale, source de l'innovation thérapeutique future. D'autres utilisent les mêmes voies scientifiques (ou même mécanismes d'action) et l'innovation technologique peut être considérée comme relativement faible.

Plan de thèse

La première partie de la thèse analyse les différents modes d'action mis en œuvre par les pouvoirs publics dans le domaine des médicaments et discute leurs impacts sur les choix en matière de R&D des laboratoires pharmaceutiques.

Le marché du médicament est aujourd'hui largement international. Les entreprises qui développent des médicaments éthiques commercialisent leurs produits en Europe, aux USA et au Japon. Le contenu des essais nécessaires à l'homologation d'un médicament (Autorisation de Mise sur le Marché) est relativement semblable entre l'Europe, les États-Unis et le Japon. Notre question de recherche ne peut donc pas se limiter à la politique française en matière de médicament et de R&D. Les outils seront analysés à un niveau international. Ils peuvent être partagés en deux types qui font les deux chapitres de cette première partie :

- Les outils visant directement l'incitation à l'innovation. Nous avons étudié le mécanisme du brevet qui assure à l'investisseur une rente par l'exclusivité commerciale qu'il garantit ; la recherche publique qui constitue une base de connaissance incontournable ; et le crédit d'impôt recherche dont l'objectif direct est d'inciter à investir davantage en recherche et développement. Il s'agit d'outils non spécifiques au secteur du médicament. Nous analyserons cependant les spécificités qu'ils présentent dans le domaine de la

pharmacie. Par ailleurs certaines institutions publiques (aux USA, en Europe et au Japon) ont créé des outils d'incitation à l'innovation dans le domaine du médicament : il s'agit de la loi sur les médicaments orphelins et de la loi sur les médicaments pédiatriques, que nous présenterons.

- Les outils dont l'objectif premier est la régulation de la commercialisation. Le développement d'un nouveau médicament comporte quatre phases de tests obligatoires avant la commercialisation. La première phase consiste à effectuer des essais sur les animaux (essais précliniques). Ce sont les premiers tests d'efficacité et de toxicité du médicament. Les résultats obtenus doivent ensuite être testés chez l'homme : c'est le développement clinique qui comporte trois phases. La phase clinique I consiste à tester l'innocuité et la pharmacologie du médicament sur des volontaires sains (le produit atteint-il correctement sa cible biologique ?). La phase II a pour objectif une première évaluation de l'efficacité du produit sur des volontaires malades. La phase III est une phase de validation des résultats précédents qui est faite à grande échelle et dont l'objectif est de faire la preuve d'un bon rapport bénéfice/risque du produit. Ensuite commencent les procédures institutionnelles d'admission du médicament en vue de la commercialisation. Une première étape est l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) : les instances publiques habilitées autorisent la commercialisation du produit après l'étude des résultats des essais. Cette phase d'admission est aujourd'hui en cours de standardisation internationale. La deuxième phase concerne la fixation du prix et des modalités de remboursement du produit. Elle est très contingente au pays dans lequel le produit est introduit : cette phase n'est pas ou peu régulée dans certains pays (USA par exemple) et l'est fortement dans d'autres (Europe). Nous étudierons les systèmes américains, allemands, britanniques et français, qui représentent les 4 grands types de régulation du marché des pays développés. Ils seront analysés sous l'angle de l'incitation à l'innovation qu'ils peuvent représenter de façon indirecte. Cependant, le système français reste celui que nous avons pu analyser avec le plus de finesse. Nous avons effectué des entretiens au sein de l'AFSSAPS et nous disposons d'une documentation plus riche. Nous prendrons donc le système français comme modèle. L'analyse des autres systèmes nous permettra de relativiser les spécificités françaises.

Cette première partie nous permet de connaître les différents moyens d'action à disposition des institutions publiques concernées dans le secteur du médicament et de faire un premier diagnostic sur les limites qu'ils représentent.

Les critiques portées par les pouvoirs publics à l'égard de la R&D pharmaceutique nous conduisent à étudier en parallèle le processus de décision des firmes pharmaceutiques : c'est

l'objet de la deuxième partie. Un premier chapitre étudie le contexte concurrentiel dans lequel se déploie la R&D pharmaceutique : elle est coûteuse et risquée et s'effectue dans le mouvement global d'internationalisation et de durcissement des conditions de la concurrence. Cette concurrence conduit à une course à l'innovation, l'enjeu étant d'être parmi les premiers sur un marché nouveau, et de réduire la durée de développement. A contrario, l'industrie pharmaceutique bénéficie ces dernières décennies d'un marché global en extension permanente et affiche depuis longtemps une très bonne santé financière, malgré l'appauvrissement récent de ses portefeuilles de projets. C'est dans ce contexte qu'a lieu le processus de choix de projets dans l'industrie pharmaceutique, processus dont l'analyse fait l'objet du 2^{ème} chapitre de cette partie. Cette analyse est le résultat d'entretiens semi-directifs menés auprès de l'industrie pharmaceutique. Nous analysons en premier lieu le cadre organisationnel dans lequel a lieu la R&D : l'organisation en équipe projet est le mode de gestion massivement choisi par les firmes pharmaceutiques de dimension internationale. Ce fonctionnement implique une organisation des décisions que nous spécifierons. Elles sont basées sur un certain nombre de critères dont certains sont propres à la R&D pharmaceutique. Nous analyserons ces différents critères, la façon dont ils sont documentés et par qui, et qu'elle est l'incertitude qu'ils représentent aux différents stades du processus de R&D. Le choix de projets dans les firmes pharmaceutiques est dominé par une logique de gestion portefeuille : les projets sont en concurrence entre eux pour les ressources de l'entreprise et l'allocation de ces ressources rares peut conduire à des décisions go/no go sur les projets.

Ces deux parties nous permettent de mettre en vis-à-vis les objectifs recherchés par chacun : la troisième partie de la thèse établit un croisement entre les analyses menées sur les outils mobilisés par la puissance publique dans le domaine du médicament d'une part et le processus de décision des firmes d'autre part. Un premier chapitre propose des signaux publics susceptibles d'inciter les firmes pharmaceutiques à porter davantage leurs choix sur les projets les plus intéressants du point de vue de la puissance publique. Face à la question que nous posons, nous nous plaçons dans un contexte « théorique » où la politique envisagée concerne un marché suffisamment grand pour avoir un impact sur les décisions des grands groupes pharmaceutiques, par exemple le marché européen qui dispose d'institutions communes telles que l'EMA⁴ ou la Commission européenne.

Afin de tester l'impact que pourraient avoir ces incitations sur les choix des firmes, nous avons construit un modèle qui permet de représenter le choix de portefeuille des entreprises pharmaceutiques. Son objectif est simuler l'impact éventuel d'incitations publiques sur la transformation du choix des firmes. Sa présentation fait l'objet du deuxième chapitre de cette partie. Dans un dernier chapitre nous exposons les résultats du modèle.

⁴ EMA : Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux

PARTIE I

INTERVENTION DE L'ÉTAT : L'IMPACT DES MÉCANISMES DE RÉGULATION SUR L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE

INTRODUCTION

Le médicament est un bien pour lequel la régulation de l'État a un poids important, en particulier dans la phase de commercialisation. Selon Achilladelis & Antonakis (2001), l'industrie pharmaceutique est le secteur industriel le plus régulé. L'objectif de cette partie est alors d'appréhender les différents domaines d'intervention de l'État sur l'industrie du médicament et leur impact sur la production d'innovations. On présentera les différents modes d'action mis en œuvre par les pouvoirs publics dans le domaine des médicaments, en discutant leurs impacts sur les choix en matière de R&D des laboratoires pharmaceutiques. Ces interventions relèvent de deux logiques principales :

- le médicament relève d'un secteur industriel qui a une importante composante recherche et développement. Pour ce type d'industrie, l'État a mis en place un soutien à l'innovation par l'intermédiaire de la recherche publique, la mise en place d'un système de protection de la propriété industrielle, et d'incitatifs financiers à l'innovation (crédit impôt recherche). Ce type de mesures n'est pas spécifique du champ du médicament et concerne aussi les secteurs industriels fondés sur la R&D (automobile, applications de la chimie, électronique, informatique). Cependant, dans le cas du médicament, l'innovation correspond à de nouvelles thérapies et donc à une amélioration de la santé publique. Ainsi, il y a un double impact de ce type de mesures : l'impact économique lié au développement technologique d'un pays et l'impact sur la santé publique. C'est sous l'angle de l'impact sur la santé publique que nous considérerons ces axes d'action de l'État.
- Le médicament est directement lié au secteur de la santé qui revêt des caractéristiques de bien public. L'acte d'achat est différent des biens classiques dans ce cas. Le médicament a donné lieu à une régulation importante, essentiellement au niveau de la commercialisation du produit. Ce type d'intervention de l'État n'a pas, dans la plupart des cas, pour objectif direct l'incitation à l'innovation thérapeutique, mais elle a souvent un impact indirect sur celle-ci.

Le médicament : secteur industriel de haute technologie

Les secteurs industriels qui mènent en interne une importante recherche et développement sont soutenus par l'État sur trois axes :

- La recherche publique produit la connaissance fondamentale qui sert de base de connaissance aux entreprises privées pour développer de nouveaux procédés, concevoir de nouveaux produits.
- Le droit de la propriété intellectuelle a été instauré afin de protéger l'inventeur : il constitue une incitation à l'innovation dans le sens où il permet aux inventeurs de tirer

profit de leurs inventions en leur accordant une exclusivité commerciale sur une période donnée.

- L'incitation fiscale à la recherche est un outil utilisé dans un certain nombre de pays développés. Il vise à inciter l'industrie à investir davantage en recherche et développement.

Le développement d'un nouveau médicament demande une recherche et développement poussée, à haute intensité technologique. Chacun des axes décrits concerne le médicament. Nous préciserons les spécificités de ce type de produit.

Le médicament : bien avec des caractéristiques de santé publique

L'organisation générale du secteur de la santé a des répercussions sur les modes de régulation du médicament. L'État assure une mission de santé publique qui se décline en deux objectifs distincts :

- o garantir un accès aux soins de qualité au plus grand nombre. Cela s'est traduit par un accès aux soins à tous dans les pays développés par l'intermédiaire de différents systèmes d'assurance maladie (publics ou mixtes publics et privés). Ce choix politique induit une responsabilité financière de l'État qui doit gérer les ressources collectives de façon efficiente. Aujourd'hui l'ensemble des systèmes de soins doit faire face à une crise financière des institutions chargées de la prise en charge des soins. Les différents États ont fait plusieurs tentatives de régulation de l'offre et de la demande pour contrôler l'évolution des dépenses, qui met en danger la pérennité des différents systèmes. Le médicament n'échappe pas à cette problématique. Il est particulièrement visé par les politiques étatiques de régulation de l'offre car, s'il ne représente pas le poste le plus important des dépenses de santé (21% en France en 2002¹), il est un des facteurs majeurs de la croissance des dépenses de santé².
- o favoriser la découverte de nouvelles thérapies dans les domaines qui en sont dépourvus. La puissance publique a été l'instigatrice de la recherche pharmaceutique dans la plupart des pays développés. Ce rôle se poursuit par l'intermédiaire de la recherche publique, à travers des organismes dédiés tels que l'INSERM mais aujourd'hui le développement des nouveaux médicaments se fait pour une grande part au sein de l'industrie pharmaceutique. Des mesures d'incitations à l'innovation existent dans des domaines spécifiques tels que les maladies rares ou les médicaments pédiatrique dans le but de pallier certaines insuffisances de la recherche privée. C'est ce rôle de la puissance publique qui nous intéresse particulièrement dans cette thèse.

¹ Source : DREES, Études et résultats N°246, juillet 2003

On présentera successivement les interventions publiques tournées vers l'incitation à l'innovation, spécifiques ou non au secteur pharmaceutique, (chapitre I), puis celles qui portent sur la régulation de la commercialisation (chapitre II). Dans les deux cas, notre objectif est d'évaluer leur impact sur les choix de R&D des firmes, en distinguant dans les effets de ces interventions des effets génériques, portant sur l'ensemble du processus de R&D, et des effets spécifiques, attendus ou non, visant à une différenciation des portefeuilles de projets de l'industrie en faveur des médicaments innovants sur le plan thérapeutique.

² : « L'augmentation en volume des dépenses de médicaments (+6.2%) les place en 2002, comme les années précédentes, au premier rang en termes de contribution à la croissance totale des soins et biens médicaux ». Source : DREES, Études et résultats N°246, juillet 2003.

CHAPITRE I : L'ÉTAT COMME ACTEUR DE L'INNOVATION INDUSTRIELLE : IMPACT SUR L'INNOVATION MÉDICAMENTEUSE

Le développement technologique et scientifique est considéré aujourd'hui comme un facteur essentiel de la croissance économique et du bien-être social. La recherche publique, le brevet et les incitations fiscales à la recherche ont été institués dans cet objectif, afin de favoriser l'expansion des domaines industriels intensifs en R&D. Ils n'ont pas été créés spécifiquement pour le médicament mais ont cependant un impact direct sur la découverte de nouvelles thérapies. Ils participent donc à la mission de l'État d'incitation à la recherche dans les pathologies présentant un besoin thérapeutique. Nous analyserons quel rôle ils jouent dans l'émergence de nouveaux médicaments.

I - LA RECHERCHE PUBLIQUE

Nous distinguons deux sources de production de la connaissance scientifique : la sphère publique et la sphère privée. La connaissance produite dans la sphère publique a les caractéristiques d'un bien collectif pur car elle vérifie les propriétés d'indivisibilité et de non-exclusion : une fois produite pour un individu, la connaissance est automatiquement disponible pour les autres et on peut difficilement exclure les autres de son utilisation. Quant à la sphère privée, le système de protection de la propriété intellectuelle lui permet de contourner le caractère collectif de la connaissance.

En première analyse, il est de coutume d'allouer la recherche fondamentale à la sphère publique et la recherche appliquée à la sphère privée. La recherche publique a pour vocation de produire la connaissance que les entreprises n'ont pas intérêt à développer compte tenu des risques élevés qu'elle présente, mais aussi de la nécessaire liberté que l'on doit garantir aux chercheurs dans leur quête de connaissance. La recherche appliquée n'est pas dénuée de risque, mais elle s'appuie sur la connaissance existante pour produire des innovations. Son objectif final est la commercialisation de ces innovations, protégées dans le cas de l'industrie par le système du brevet. Ce schéma linéaire est simplificateur, mais il est à la base du développement de la recherche publique dans les pays développés. Aujourd'hui, ce rôle de la recherche publique est commun à des secteurs industriels très variés : aviation et espace, informatique, instrumentation scientifique, agronomie, pharmacie...

L'impact de la recherche publique sur la R&D industrielle et la production d'innovation en général est attestée par de nombreux travaux³. Zucker & al. (2002) montrent dans le domaine des biotechnologies un effet positif et robuste des collaborations firmes-universités sur la performance des firmes. Ward et Dranove (1995) chiffrent dans le cas des USA l'intensité du transfert de connaissance : ils montrent par l'intermédiaire d'un modèle économétrique qu'une augmentation de 1% du financement des NIH (National Institutes of Health), centres de recherche publics en santé, induit une augmentation des dépenses de R&D de 2.5% dans l'industrie pharmaceutique. La recherche fondamentale augmente ainsi l'input dans l'industrie, mais l'article n'estime pas l'impact sur l'output, c'est à dire l'impact sur l'innovation elle-même : il est possible que les firmes engagent une R&D redondante, qui est inefficace socialement. Cependant, Cockburn & Henderson avancent qu'explorer des pistes de recherche similaires peut être efficace socialement : à partir d'une même piste de recherche, les entreprises peuvent prendre des directions d'exploration différentes en phase de recherche appliquée. Cela peut contribuer d'une part à augmenter les chances globales d'aboutir à une innovation, et d'autre part à produire des connaissances complémentaires.

1.1. L'État initiateur de la recherche médicale

Achilladelis & Antonakis (2001) ont montré dans le secteur pharmaceutique l'implication des pouvoirs publics comme initiateurs de la recherche publique médicale, à un moment où la sphère privée était peu intéressée par ce secteur industriel. Pendant le 19^{ème} siècle et jusque 1930, c'est la recherche publique qui produit la grande majorité de la connaissance scientifique médicale. L'industrie pharmaceutique est quasiment inexistante, ou alors sous forme de sociétés d'import-export, non impliquées dans le processus d'innovation. Cependant, certains chercheurs commencent à songer à tirer profit de leurs découvertes et deviennent des entrepreneurs. Leurs noms sont connus : Merck (Allemagne), Squibb (US), qui sont des entreprises internationales majeures aujourd'hui. Entre 1880 et 1930 apparaît un besoin important de nouveaux traitements et les pouvoirs publics de nombreux pays créent des structures de recherche. Si la sphère publique reste la principale source d'innovation pharmaceutique, la sphère privée commence à commercialiser les produits, grâce notamment à l'invention des machines à fabriquer les comprimés. L'industrie pharmaceutique se développe car elle a détecté un marché susceptible de rentabiliser des investissements, notamment avec la mise en place des systèmes de protection sociale qui garantissent un marché large et solvable. Entre 1930 et 1960 elle investit en R&D et coopère avec la sphère publique qui perd progressivement le leadership de l'innovation pharmaceutique. De plus,

³ Cohen & al., 2002

l'innovation est soutenue par les pouvoirs publics car des besoins naissent de la seconde guerre mondiale.

Depuis, l'industrie pharmaceutique dispose d'une importante capacité de recherche, de développement et de marketing qui lui a permis de commercialiser la quasi-totalité des médicaments aujourd'hui sur le marché. La disponibilité de la connaissance alliée à l'attractivité des marchés ont conduit à la naissance de l'industrie pharmaceutique moderne. Achilladelis & Antonakis (2001) notent qu'il y a eu un passage de main dans la production d'innovations médicamenteuses et que les pouvoirs publics se sont progressivement désinvestis du secteur, laissant ce rôle à la sphère privée. Ce désengagement s'explique aussi probablement par une relative satisfaction des pouvoirs publics vis-à-vis de la couverture des besoins en santé : épidémies et guerre terminées, arsenal thérapeutique important, système de soin performant.

Aujourd'hui, la recherche de la sphère publique se concentre davantage sur la recherche fondamentale. Son rôle dans le développement des médicaments est cependant aussi important car elle est le lieu de réalisation des essais cliniques pour les nouveaux médicaments. Mais ils sont pour la plupart élaborés et financés par les entreprises, qui en sont les commanditaires⁴. Il y a quelques rares exceptions pour certaines des maladies des pays en voie de développement. Ce partage des rôles est d'autant plus marqué qu'aujourd'hui les sommes nécessaires au développement clinique d'un médicament sont très élevées et hors de portée des budgets publics.

1.2. Une importance exacerbée de la recherche publique dans le secteur pharmaceutique

Une première représentation simplifiée du partage entre recherche publique et recherche privée est celle d'un modèle linéaire. Il y a dans un premier temps la recherche fondamentale, puis la recherche appliquée puis le développement et enfin la commercialisation. Il y a dans ce modèle indépendance entre sphère publique et sphère privée.

Les sciences sociales reviennent aujourd'hui sur cette représentation et proposent une conception plus interactive avec des allers-retours entre les différentes phases. La recherche publique garde cependant un rôle initiateur, tout du moins dans la production de connaissance. Elle joue aussi un rôle aux différentes phases de la conception des projets industriels. Ce nouveau modèle symbolise le fonctionnement de la majorité des industries.

Cependant, Cohen & al. (2002) montrent que l'industrie pharmaceutique est une exception et qu'elle est l'industrie qui se rapproche le plus du modèle linéaire. Ils avancent que c'est

⁴ C'est particulièrement vrai dans le cas de l'Europe. Aux USA, les NIH financent et réalisent des essais cliniques. En Europe également certains hôpitaux publics réalisent des essais pour le compte d'institutions publiques. Mais il s'agit rarement du développement d'une molécule : ce sont des essais qui établissent des comparaisons de traitements existants.

l'industrie pour laquelle la recherche publique est la plus importante. Dans un sondage effectué auprès de l'industrie américaine (1267 entreprises), les entreprises pharmaceutiques citent dans 58% des cas la recherche publique comme initiatrice de nouvelles idées pour des projets interne, contre 32% en moyenne pour l'industrie. Ils citent également dans plus de 55% des cas la recherche publique comme aide dans la réalisation de projets internes, contre 36% en moyenne. Les autres industries citent dans plus de 80% des cas les acheteurs et la production comme initiateurs, contre moins de 31% pour l'industrie pharmaceutique. L'industrie pharmaceutique est donc une industrie qui dépend beaucoup de la recherche publique en comparaison des autres secteurs. Selon Mansfiel (1998)⁵, cette dépendance vis-à-vis de la recherche publique est en augmentation : la connaissance engendrée par celle-ci a fortement augmenté⁶.

1.3. La transmission entre public et privé

Ainsi les rôles sont partagés de façon assez claire entre public et privé dans le secteur pharmaceutique : recherche fondamentale d'un côté, recherche plus appliquée de l'autre, même si l'industrie pharmaceutique produit aussi de la recherche fondamentale. Quels sont les objectifs réciproques ? Comment s'effectue ce transfert ?

a) Un intérêt commun à l'échange

Des différences d'objectifs existent entre la sphère publique et la sphère privée. Dans la plupart des systèmes, le chercheur ou le centre de recherche sont évalués, entre autres et pour une large part, au regard de leurs publications, en qualité et en quantité. Ward & Dranove (1995) avancent que la recherche dans le domaine des sciences de la vie est orientée vers les champs qui conduisent à de nombreuses publications : i.e. les maladies graves, à faible prévalence, où de nombreuses avancées sont possibles. Les laboratoires pharmaceutiques sont attirés quant à eux par les pathologies à forte prévalence car ils recherchent des innovations rentables. Ceci soulève une première difficulté : la divergence qui pourrait découler de cet état de fait entre les champs explorés par la recherche publique et ceux potentiellement exploitables de façon rentable en recherche appliquée par la sphère privée. D'un côté, il est utile pour la société que la recherche publique investisse les champs délaissés par la recherche privée. D'un autre, si aucun transfert n'a lieu entre les deux parties, cette efficacité est relative, car les connaissances produites ne trouveraient pas de débouchés faute d'une rentabilité

⁵ Academic research & industrial innovation : an update of empirical findings. Research policy 26, pp.773-776

⁶ Gambardella & al., 2000

suffisante pour un opérateur privé. Toutefois, nous avons vu que ce transfert a bien lieu étant donné la dépendance de la recherche privée vis-à-vis de la recherche publique.

Nous envisageons plusieurs raisons à cela. La première est que la connaissance produite pour certaines pathologies est exploitable pour d'autres champs thérapeutiques. Les recherches effectuées sur les maladies rares servent à comprendre des mécanismes biologiques et cette connaissance peut servir dans des champs thérapeutiques connexes. C'est un mécanisme reconnu et non spécifique au secteur de la pharmacie.

Par ailleurs, les deux sphères ont des intérêts communs qui font que leurs objectifs se rejoignent, ce qui permet le transfert du savoir public : ils ont un besoin réciproque l'un de l'autre. La sphère privée, et en particulier dans le secteur de la santé, a un besoin crucial de la production de connaissance publique. Pour cela les firmes investissent dans la recherche fondamentale même si la connaissance produite n'est pas protégée, car elle est une source indispensable pour la production d'innovation. Par ailleurs elle établit des accords de coopération pour la réalisation de projets internes ou le développement de compétence. On constate aujourd'hui une forte croissance des accords dans le secteur de la pharmacie et en particulier des biotechnologies. De son côté, la recherche publique a un intérêt double : les firmes privées aident au financement des centres d'une part ; d'autre part elles offrent des possibilités d'application et de tests de leurs découvertes qui sont pour elles une validation (ou infirmation au contraire) de leurs résultats.

Notons une différence importante entre le fonctionnement de ce transfert aux USA et en Europe : le secteur public de la recherche aux USA coopère d'avantage avec le secteur privé, pour des raisons institutionnelles, économiques et culturelles. Il y a depuis longtemps une incitation de la part des pouvoirs publics à la collaboration rapprochée entre ces deux secteurs : mobilité des chercheurs, passage facilité entre public et privé. En Europe, la coopération est moins importante. La sphère publique cherche à se distinguer clairement de la sphère privée, pour des raisons idéologiques qui sont traduites dans les législations étatiques. Elle contribue à la production de connaissance pour son propre compte, et pas nécessairement en vue d'applications industrielles. Nous resterons hors du débat de l'efficacité sociale des deux modes de fonctionnement. Il semble toutefois que cette différence ait participé, dans le secteur bien particulier des biotechnologies, à la meilleure performance des USA dans la production de connaissance et le développement économique dans ce secteur⁷. Il semble que l'Europe ait pris note de son retard dans ce domaine et aujourd'hui elle incite ses centres de recherche à établir davantage de relations avec la sphère privée.

⁷ Owen-Smith & al., 2002 ; Gambardella & al., 2000

b) L'importance des politiques locales de recherche publique

La connaissance au départ a été considérée par les sciences sociales comme un bien accessible à tous et potentiellement utilisable par tout le monde. La langue anglaise utilise un terme bien précis pour décrire cette caractéristique de la connaissance : le *spillover*⁸, qui vient du verbe "répandre". Cependant, une littérature abondante explicite le caractère local de la transmission d'informations⁹. La proximité permet d'établir des relations informelles plus facilement, de mieux connaître le travail des centres de recherche proches, et en cas d'accord, de faciliter les rencontres. Mansfield & Jeong-Yeon (1996) montrent que, pour les entreprises, la proximité est un facteur important dans le choix de l'université avec laquelle s'établit un accord. Ainsi, les politiques nationales sont donc très importantes pour le développement de la production d'innovation locale.

Cependant, l'internationalisation des firmes dans un certain nombre de secteurs industriels a conduit à un rapprochement de fait des centres de recherche étrangers. La pharmacie semble être un secteur industriel où la connaissance publique se « répand » le mieux à travers les frontières, ainsi que la chimie et la métallurgie¹⁰. Mais Patel & Vega (1999) montrent qu'aux USA la nature de la connaissance échangée reste différente entre pays d'origine et étranger : l'entreprise n'utilise pas la connaissance produite à l'étranger pour compenser ses faiblesses mais utilise pour cela ses propres ressources ainsi que la coopération avec des groupes de son pays d'origine. L'activité technologique à l'étranger consiste essentiellement à adapter des produits au marché local et répond au besoin de gérer de nouveaux développements technologiques.

Ainsi, le transfert entre public et privé reste relativement local bien que la coopération avec des centres à l'étranger fonctionne mieux dans l'industrie pharmaceutique que dans la plupart des secteurs industriels. Les politiques locales de recherche restent donc très importantes pour la production d'innovation d'un pays. Une bonne illustration de ce phénomène est l'écart qui existe dans l'innovation biotechnologique entre les USA et l'Europe, les USA cumulant une recherche publique forte dans le domaine et des échanges performants avec la sphère commerciale (Gambardella & al., 2000)¹¹.

⁸ Zucker & al., 2002

⁹ Mansfield & Jeong-Yeon, 1996 ; Ward & Dranove, 1995 ; McMillan & al., 2000

¹⁰ Mansfield & Jeong-Yeon, 1996

¹¹ Cependant, s'il est admis que la transmission de la connaissance entre public et privé est lacunaire en Europe, le débat reste ouvert sur comment gérer la privatisation de la connaissance qui se produit avec l'expansion des firmes de biotechnologies et qui représente un risque en soi. Nous développons ce point dans le paragraphe sur le brevet.

1.4. Le besoin d'intégration de la connaissance publique dans les cas de rupture technologique

Une question s'est posée, notamment à l'occasion de ruptures technologiques telles que le rational drug design¹² ou les biotechnologies. L'industrie pharmaceutique a-t-elle ou non intérêt à intégrer ces nouvelles technologies et conceptions de la recherche ou au contraire à l'externaliser vers les centres d'excellence ? Il est probable que la R&D reste en interne, pour deux raisons identifiées par Tapon & Cadsby (1996) dans le cas de la conception assistée par ordinateur.

- Tout d'abord les résultats de la recherche présentent une incertitude forte. Dans le cas du rational drug design, le résultat est tellement incertain que la plupart des firmes qui l'ont utilisé ont conservé en parallèle la méthode traditionnelle du screening des molécules¹³. La méthode de recherche n'a pas démontré sa supériorité. La forte incertitude qu'elle représente permet difficilement de rédiger des contrats de coopération qui soient exécutables.
- Par ailleurs, le processus de R&D nécessite des allers-retours : si la molécule sélectionnée et testée est efficace mais a des effets secondaires importants, il doit être possible à l'entreprise de revenir au stade de la recherche appliquée pour concevoir une molécule moins toxique. La plupart des entreprises pharmaceutiques ont choisi l'intégration de la connaissance plutôt que des accords de long terme.

On observe cependant aujourd'hui une augmentation du nombre de contrats industrie-recherche publique, contrats qui peuvent s'avérer positifs dans deux cas :

- Lorsque la connaissance produite est suffisamment fiable pour anticiper une innovation commercialisable. Une coopération peut ainsi être envisagée, mais ce n'est pas la majeure partie des cas dans un secteur comme le secteur pharmaceutique.
- Lorsque l'entreprise a besoin d'acquérir de la connaissance, notamment à l'occasion de ruptures technologiques. Les entreprises établissent des coopérations avec des centres de recherche publics afin de former ses propres scientifiques à la nouvelle technologie qui peuvent ainsi se l'approprier. C'est une des raisons de l'augmentation des accords dans le domaine de la pharmacie qui sont dus à l'importance que prennent aujourd'hui les nouvelles technologies telles que les biotechnologies. Établir des accords de coopération est un moyen jugé très efficace par l'industrie pour s'approprier les savoirs tacites des scientifiques du public. Travailler avec un laboratoire est un mécanisme de transfert souvent choisi quand la connaissance a une composante tacite importante. Les relations public-privé deviennent des arrangements

¹² Il s'agit d'une technologie qui, à partir d'une base de données de molécules chimiques, consiste à concevoir des molécules par ordinateur, en fonction des caractéristiques des molécules de la bibliothèque.

¹³ Le screening consiste à passer les molécules au crible d'un certain nombre de tests afin de sélectionner celles qui sont prometteuses. Les molécules testées sont sélectionnées plus ou moins au hasard.

contractuels. Aux USA, les chercheurs universitaires peuvent être intégrés verticalement à l'entreprise. Ils reçoivent des compensations en échange mais sont soumis à des accords d'exclusivité. Tout se passe comme s'ils étaient complètement employés par l'entreprise¹⁴. Il s'agit là d'une véritable stratégie d'intégration de la connaissance.

Ainsi, l'augmentation des accords public/privé traduit une augmentation des échanges entre les deux sphères mais les laboratoires pharmaceutiques semblent vouloir conserver la capacité de mener leur propre R&D en s'appropriant les nouvelles technologies.

On citera enfin les liens entre recherche publique, firmes de biotechnologies, et grandes multinationales pharmaceutiques, car ils sont probablement le devenir de la recherche pharmaceutique. L'industrie des biotechnologies dépend davantage de la recherche publique que l'industrie du médicament elle-même¹⁵. Les start-up de biotechnologies sont plus proches de la recherche publique que les grandes firmes bien établies. La moitié d'entre elles citent la recherche publique comme initiatrice d'un projet de recherche alors que c'est le cas pour 100% des start-up¹⁶.

Il s'est produit avec la naissance des start-up de biotechnologie un phénomène de privatisation des connaissances, qui s'explique par le fait que le mouvement a été largement initié aux États-Unis et que ceux-ci restent encore dominants dans ce domaine. Nous discuterons des dangers de cet état de fait notamment dans le cas des brevets.

Les entreprises pharmaceutiques cherchent à s'approprier cette nouvelle connaissance. Il est difficile de tirer des conclusions sur une éventuelle externalisation de la phase recherche étant donné que le phénomène en est à ses débuts. Mais la littérature montre que, quand c'est possible, les grandes multinationales cherchent à intégrer la connaissance.

Conclusion

L'État finance la recherche publique. Elle constitue une base de connaissance que l'industrie pharmaceutique peut utiliser, notamment dans les phases exploratoires de sa recherche. Par cet intermédiaire, les pouvoirs publics interviennent en amont du processus de développement des médicaments.

Les orientations de la recherche publique influencent le processus de R&D à son tout début :

- dans la définition des domaines de recherche stratégiques de l'entreprise par l'intermédiaire de la veille scientifique menée par les entreprises.

¹⁴ Zucker & al., 2002

¹⁵ McMillan & al., 2000 ; Cohen & al., 2002

¹⁶ Cohen & al., 2002

- dans la découverte de molécules prometteuses par l'augmentation de « l'input » de la R&D pharmaceutique.

Néanmoins, si la recherche publique apparaît comme un prérequis à l'existence d'innovations thérapeutiques, on ne peut pas pour autant en attendre mécaniquement un lien entre priorités publiques en matière de santé, priorités scientifiques et développement industriel. D'une part, les orientations des travaux de recherche fondamentale émergent de l'interaction entre les mécanismes de régulation du monde scientifique, fondés sur un principe d'autonomie des chercheurs au sein d'une concurrence internationale par le jeu des découvertes, des demandes « sociales » et des orientations données par les pouvoirs publics (par exemple dans le cas du cancer ou du SIDA) : c'est l'opposition traditionnelle entre recherche libre, ou cognitive, et recherche dite « finalisée ». Il n'y a pas de raison a priori pour qu'elles soient en permanence en cohérence avec des priorités de santé publique. D'autre part, la logique des industriels reste celle du risque « solvable », et n'a elle aussi aucune raison d'être en cohérence avec les priorités du monde de la recherche ou de la santé publique. Néanmoins, nous avons vu qu'il existe des interactions entre ces trois sphères, qui peuvent être centrées sur des programmes de recherche ciblés. On peut donc considérer la recherche publique comme un outil majeur d'orientation des programmes de R&D des firmes. Il est utilisé de façon particulièrement marquée dans le domaine des biotechnologies, dont le développement est appuyé par l'État américain depuis la naissance de ce secteur scientifique et par les États européens récemment, qui ont reconnu son importance dans le développement de la recherche biomédicale.

II - LE DROIT A LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

II.1. Le brevet pour les spécialités pharmaceutiques : une incontournable incitation à l'innovation ?

a) Le débat sur le bien fondé du brevet en général

La législation sur la propriété industrielle a été mise en place pour protéger l'inventeur. Elle se situe à la frontière entre deux intérêts antagonistes : d'une part, la défense de la propriété industrielle et la garantie d'un retour sur investissement pour l'inventeur, et d'autre part, le caractère de bien collectif de la production de connaissance.

Qu'en est-il de l'avantage du droit du brevet du point de vue de la collectivité ? Les coûts collectifs d'un droit de propriété exclusif sont ceux qui sont liés à toute situation de monopole : le détenteur du brevet l'exploite pour des fins personnelles et non pour la collectivité. Le droit du brevet empêche la concurrence pendant la période de protection. C'est

ce qui représente le coût social de ce type de droit. Mais d'un autre côté la collectivité tire des avantages de ce système de droit : le brevet a un pouvoir incitatif. Les « inventeurs » savent que le droit de propriété industrielle leur confère une rente en cas d'innovation. Cette anticipation les incite à produire la connaissance de laquelle ils peuvent tirer profit. Cette production a un effet positif sur la collectivité.

Les sciences économiques reconnaissent que la prise de risque liée à l'innovation ne peut se faire sans que les innovateurs y soient incités. Varet & Moatti (2001) considèrent le brevet *« comme un « mal nécessaire » à court terme pour stimuler sur le long terme l'effort de R&D »*. Le brevet réalise un compromis entre le caractère collectif de la connaissance et la nécessité d'une incitation pour produire cette connaissance et l'intégrer dans de nouveaux biens et services.

Crampes (2000) cite l'exemple de Watt : l'inventeur a fait appel à un financeur industriel pour commercialiser son invention. Mais pour être sûr que celui-ci ne l'exploite pas pour son propre compte, il a choisi celui-ci pour son incompetence et son incapacité à tirer profit de la connaissance produite par lui-même. Ce fonctionnement a ralenti la transformation effective de l'idée en application pratique, qui a pris 13 ans.

Le droit de la propriété industrielle est le compromis trouvé par la puissance publique entre deux besoins qui s'opposent. Le brevet, tout en permettant à l'inventeur de tirer des rentes de son innovation, permet à la concurrence de s'exprimer après l'expiration. Dans le cas du médicament, les entreprises de génériques ont de plus le droit de développer des essais cliniques pendant la période d'exclusivité afin de commercialiser leur copie dès la tombée du brevet dans le domaine public.

En France, la loi de 1791 reconnaît le droit de propriété naturel à l'inventeur. Qu'en est-il des spécialités pharmaceutiques ?

b) Le débat sur le bien fondé du brevet pour les spécialités pharmaceutiques

La question du brevet pour le médicament a constitué et continue de constituer en France et dans le monde un débat important car le caractère de bien collectif de la connaissance se voit renforcé dans le cas du médicament par l'impact de cette connaissance sur la santé publique.

En France, les spécialités pharmaceutiques sont incluses dans la loi de 1791 qui reconnaît le droit de propriété naturel à l'inventeur. Mais un débat s'engage sur cette question en 1844 et débouche sur la non-brevetabilité des médicaments¹⁷. Les détracteurs du brevet pour les médicaments en 1844 dénonçaient les risques des monopoles d'exploitation et les abus qui s'en suivaient, notamment la remise en cause de l'accès à tous d'un bien qui touche à la santé publique. Ils mettaient également en avant le désintéressement des savants et des médecins

¹⁷ loi du 5 juillet 1844 qui décide d'exclure de la brevetabilité « les compositions pharmaceutiques et remèdes de toute espèce »

pour la rente sur leurs innovations. Ils n'avaient ainsi le pouvoir incitatif du brevet. Les partisans du brevet pour les médicaments mettaient en avant la protection de l'inventeur et la nécessité de la rémunération de l'effort d'investissement.

La loi de 1844 restera valable pendant plus d'un siècle. Mais si elle signe la victoire de l'argument de défense de la santé publique dans le débat de l'époque, il faut replacer cette loi dans son contexte. Certains acteurs utilisaient abusivement l'obtention d'un brevet. Celui-ci constituait un argument publicitaire qui permettait de détourner les lois sur la pharmacie, pour les produits non reconnus comme médicaments¹⁸. La loi de 1844 est donc aussi une réponse à cette dérive.

Aujourd'hui, le droit de la propriété industrielle s'applique au médicament dans les pays industrialisés.

c) Le brevet : la spécificité de l'industrie du médicament

Tous secteurs industriels confondus, certains auteurs remettent en cause l'efficacité du brevet comme garantie d'une rente commerciale et donc comme moyen d'incitation à l'innovation¹⁹. La raison majeure de cette remise en cause concerne la difficulté d'appropriation par les concurrents de la technologie, du procédé ou du produit concerné. Cette difficulté constitue alors une barrière de fait à toute copie, les coûts et/ou le temps d'appropriation étant trop élevés pour permettre une utilisation rentable du bien protégé. Effectivement, dans un tel contexte, l'efficacité du brevet est toute relative, puisque la technologie concernée constitue en elle-même une barrière à l'entrée.

Ce raisonnement ne s'applique pas dans le domaine du médicament car c'est un produit qu'il est facile de copier. Si la synthèse peut poser des difficultés dans des cas particuliers, la majeure partie des coûts intervient dans la démonstration de l'efficacité et d'une bonne tolérance du produit. Une fois les produits commercialisés ou utilisés à l'hôpital, les plagiaires n'auraient pas à prendre les mêmes risques financiers. Il leur suffit de trouver le mode de production de la molécule princeps. Pour cette raison, le brevet confère une protection réelle à son détenteur dans le domaine du médicament. Citons pour preuve les "généralistes" indiens ou brésiliens, qui savent copier des médicaments sous brevet produits par des grands groupes pharmaceutiques mondiaux, y compris des médicaments complexes tels que les anti-rétroviraux.

Aujourd'hui le droit de la propriété intellectuelle est reconnu comme une véritable incitation à l'innovation pour les entreprises pharmaceutiques. Précisons que le brevet protège la

¹⁸ Cassier, 2000

¹⁹ Guellec & Kabla, 1994

molécule, mais qu'un concurrent peut proposer une molécule ou technologie différente, dans la même indication. Le brevet ne protège donc pas de la concurrence d'un autre médicament mais empêche la copie du sien propre.

Une étude de la Banque Mondiale montre que 90% des firmes pharmaceutiques américaines, britanniques et japonaises déclarent « considérer en priorité le régime de la propriété intellectuelle d'un pays avant toute décision d'investissement en R&D ». Dans une enquête réalisée par AIPLA (American Intellectual Property Law Association) en 1997, sur un échantillon de 100 firmes américaines tous secteurs confondus, les entreprises pharmaceutiques déclarent que 65% de leurs innovations n'auraient pu être développées ou commercialisées si la protection par brevet avait été moins importante, contre 30% ou 15% seulement pour les secteurs de la chimie et de la machine outil²⁰.

Autre preuve de l'importance du brevet dans l'industrie pharmaceutique : la chute des ventes qui se produit après la péremption du brevet. Aujourd'hui les industriels du médicament se battent pour prolonger la durée de la validité de leur brevet. De nombreux procès sont en cours contre des fabricants de génériques afin de prolonger leurs droits, même de quelques mois. La littérature économique sur le sujet montre une chute des ventes particulièrement spectaculaire aux USA, où l'entrée des génériques sur le marché mord largement sur les ventes du producteur du princeps²¹, et ce du fait de la politique publique américaine en la matière.

d) Deux systèmes de protection en Europe : les brevets nationaux et le brevet européen

Il n'existe pas dans l'Union Européenne de brevet communautaire qui donnerait au détenteur un accès à tous les marchés de l'Europe. Les systèmes nationaux de brevet prévalent encore mais ils ont été harmonisés afin d'éviter des distorsions entre les pays. Par ailleurs, la Convention de Munich ou Convention sur le Brevet Européen (entrée en vigueur en 1977) institue le brevet européen et propose une procédure unifiée de délivrance de brevet pour les pays choisis par le demandeur. Celui-ci devient titulaire de plusieurs brevets nationaux. Ainsi, le brevet est encore cloisonné en Europe. Cependant, la Communauté Européenne travaille, malgré plusieurs échecs dus au problème des coûts de la traduction linguistique, à créer un brevet communautaire, mais le système n'existe pas encore.

²⁰ AIPLA (American Intellectual Property Law Association), 1997. "Testimony of M Kirk on H.R. 400.", *House Subcommittee on Courts and Intellectual Property*, Congress of the United States, Feb. 26.

²¹ Hudson, 2000 ; Morton, 2000 ; Crampes, 2000 ; Grabowski & Vernon, 1996 ; Gambardella, 2000

e) La durée de la protection pour les médicaments : une adaptation spécifique

Les législations américaine et européenne sur le brevet (tous secteurs confondus) accordent à l'inventeur une période d'exclusivité commerciale de 20 ans. Dans le cas du médicament, le brevet d'une molécule est déposé dès sa découverte, c'est à dire très en amont dans le processus de recherche et développement. Il reste 8 à 12 ans de développement pharmaceutique après le dépôt du brevet. Le secteur pharmaceutique se trouvait ainsi défavorisé par rapport à la plupart des autres secteurs industriels dont les temps de R&D sont moins longs. Pour cette raison les USA dans un premier temps, l'Europe ensuite, ont décidé d'accorder aux produits pharmaceutiques une durée de protection supplémentaire.

Le Drug Price Competition and Patent Restoration Act de 1984, appelé Waxman-Hatch Act, prolonge la durée du brevet pour le princeps. La prolongation est la somme de la durée des procédures d'autorisation de mise sur le marché et de la moitié du temps des essais cliniques. Elle est limitée à 5 ans au total et la période de protection post-AMM ne doit pas dépasser 14 ans²². La loi donne également un droit de protection de l'exclusivité des données sur le médicament princeps d'une durée de 5 ans, de telle sorte qu'il y a une barrière à l'entrée des génériques constituée par les coûts que les génériqueurs devraient engager pour reproduire les essais cliniques. Cette mesure permet de protéger les nouvelles entités chimiques dont le brevet a déjà expiré, ou va bientôt le faire.

Le même mécanisme est adopté en Europe en 1992²³ : un Certificat complémentaire de protection permet de conférer jusqu'à 15 années de protection après la première AMM en Europe²⁴. La protection complémentaire est basée cependant non pas sur 50% du temps des essais mais 100% du temps entre le dépôt de brevet et la première AMM, ce qui constitue une prolongation plus importante. Autre élément de différence : la durée de protection des données autorisée se situe entre 6 et 10 ans (contre 5 aux USA).

Le résultat de la législation a été étudié aux États-Unis. Grabowski & Vernon (1996) montrent que le Waxman-Hatch Act a allongé en moyenne la durée de protection effective de 2.3 années (elle est passé de 9.5 à 11.8 années en moyenne) pour des médicaments dont le brevet a expiré entre 1989 et 1993.

Cependant, la durée effective (c'est à dire à partir de la commercialisation) de protection américaine reste largement plus courte que la moyenne de l'industrie en général : elle est de

²² Nous verrons plus loin qu'en contrepartie de cet avantage conféré aux entreprises pharmaceutiques innovantes, la même loi favorise largement l'entrée des génériques après l'expiration du brevet en demandant aux entreprises copistes de ne démontrer que la bio-équivalence de leur produit par rapport au princeps.

²³ Règlement CEE n°1768/92 du Conseil du 18/06/92

²⁴ La France s'était déjà doté d'un tel mécanisme en 1990 et l'Italie en 1991

11 ans ½ pour une molécule nouvelle après l'AMM de la FDA²⁵ aux USA, contre 18,5 dans les autres branches selon Grabowski & Vernon (1996). Mais les données de cette analyse sont anciennes et ne prennent pas en compte l'alignement en 1995 de la loi américaine, qui prévoyait seulement 17 années d'exclusivité commerciale, sur celle du GATT qui en prévoit 20. L'effet probable anticipé par Grabowski & Vernon (1996) est que la durée effective de protection est proche de 14 ans pour les USA.

En dehors de cet aspect, le droit de la propriété intellectuelle s'applique dans le médicament comme dans les autres secteurs.

II.2. Le brevet contesté

Les réglementations en place semblent légitimer la protection de la propriété intellectuelle dans le domaine du médicament, malgré le caractère particulier de bien de santé de ce produit. Pour autant, deux évolutions récentes viennent remettre en cause cet équilibre : la question de la brevetabilité du vivant soulevée par l'émergence des biotechnologies et l'accès des pays pauvres à des médicaments innovants mais de première nécessité, question soulevée par l'épidémie du SIDA.

a) Le droit des brevets dans le domaine des biotechnologies

Le brevet pour des organismes issus des biotechnologies a été longtemps refusé par les institutions chargées de la propriété industrielle, aussi bien aux USA qu'en Europe. A l'argument éthique de défense de la santé publique s'ajoute le fait qu'il s'agit de découvertes de produits de la nature, qu'on ne peut donc pas considérer comme des inventions puisqu'elles existent à l'état naturel.

C'est aux USA que se déclenche le processus : en 1980, la Cour Suprême américaine avalise le brevet accordé par le US Patent Trading Office (PTO) à General Electric pour un micro-organisme génétiquement modifié qui permet d'absorber les marées noires. Une distinction est faite entre les organismes vivants issus d'un processus naturel et ceux obtenus par génie génétique. Le mécanisme est déclenché et en 1987 le PTO reconnaît le principe que tous les organismes vivants multicellulaires (y compris les animaux génétiquement modifiés) sont potentiellement brevetables et autorise le brevet sur les gènes dont la fonction a été identifiée. Le Parlement Européen a longtemps refusé de suivre la voie américaine, jusqu'en juillet 1998 où une Directive²⁶ harmonise les systèmes de propriété industrielle des pays membres en

²⁵ FDA : Food and Drug Administration (USA). Organisation étatique qui a pour rôle d'assurer la sécurité alimentaire et des médicaments.

²⁶ Directive n° 98/44 du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques.

repreuant les lignes du modèle américain. La brevetabilité d'une séquence de gène est reconnue, du « moment qu'elle est isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique ». Autre exigence pour la brevetabilité : il faut que l'« application industrielle (soit) concrètement exposée ».

Cependant, cette ouverture établit un changement notable dans le champ d'application du brevet en général : le brevet n'est plus limité aux produits ou procédés nouveaux, il s'« étend à une partie de la base commune de connaissance susceptible de développements industriels biotechnologiques présents ou futurs »²⁷. Peuvent avoir accès au droit de la propriété intellectuelle des éléments de connaissance considérés jusqu'alors comme faisant partie du champ de la connaissance publique accessible à tous.

On commence à observer aujourd'hui plusieurs exemples qui montrent le risque d'une extension trop large des droits de propriété industrielle du point de vue du bien-être collectif.

Les firmes Baxter et Beckson-Dickinson ont obtenu un brevet sur un principe de sélection d'une population cellulaire dans son ensemble (les cellules-souches hématopoïétiques) et exercent aujourd'hui une rente de monopole excessive. En effet, le brevet a été rédigé de telle sorte qu'il en découle un monopole de fait pour les deux entreprises : tout autre procédé technique de sélection de ces cellules relève de ce brevet. Les firmes ont ainsi évincé du marché tous les concurrents potentiels, même s'ils utilisent une technique différente.

Il y a également le risque de situations de dépendance vis-à-vis d'un brevet d'une partie de la recherche, aussi bien privée que publique. Ces situations peuvent s'avérer socialement inefficaces. L'exemple du brevet sur les deux principaux gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire, BRCA1&2, obtenu par la firme Myriad Genetics est une bonne illustration de ce risque. Ce brevet, très large, concerne la séquence même des gènes, et donc tout ce qui peut en découler : méthodes diagnostiques, applications thérapeutiques. Ses détenteurs ont ainsi pu, aux USA ainsi qu'en Europe, éliminer des laboratoires hospitaliers qui avaient développé des tests diagnostiques pour ces cancers. Une enquête réalisée en 1999 aux USA a montré qu'un certain nombre de laboratoires ont cessé de développer des tests dans ce domaine en apprenant qu'un brevet avait été déposé²⁸. La recherche publique souffre également de cette situation de monopole étendu.

Varet & Moatti (2001) expriment les risques de retombées socialement négatives de brevets trop larges : « *Le risque d'une production sous-optimale de connaissances scientifiques serait aggravé avec l'extension actuellement envisagée de la brevetabilité, non seulement aux gènes dont la fonction est identifiée mais à l'ensemble des séquences partielles de l'ADN contenues dans les bases de données issues de la recherche sur le génome qui entraînerait une appropriation privée de l'accès à l'information scientifique, à un stade très préliminaire de la recherche fondamentale* »

²⁷ Varet & Moatti, 2001

²⁸ Cassier, 2000

La France a transposé la Directive européenne dans le droit français en 2001 (Conseil des Ministres du 31 octobre). Mais elle a exclu l'article 5 de cette directive relative à la brevetabilité d'inventions portant sur des éléments du corps humain afin de tenter de pallier les entraves que nous avons citées. Les éléments du corps humain ne peuvent en tant que tel faire l'objet de brevet²⁹.

Les dangers de brevets trop larges sont aujourd'hui détectés et différentes pistes de réflexion sont envisagées pour faire face à cette question :

- Réguler le champ de la brevetabilité (par exemple ne pas accorder le brevet à la séquence elle-même mais seulement aux applications).
- Instaurer des régimes de licences plus ouverts pour favoriser la diffusion des innovations biomédicales et l'accès aux soins : licence non-exclusive, redevances limitées financièrement, accords de partenariat qui préserve l'expertise des licenciés, licences conditionnelles au respect des bonnes pratiques médicales. Citons l'exemple de la licence conclue entre le CRC et OncorMed pour un des gènes de prédisposition au cancer du sein, avant qu'il ne soit racheté par Myriad Genetics : l'accord instaurait l'obligation d'octroyer des sous-licences aux hôpitaux et au secteur commercial.
- Licences d'office dans l'intérêt de la santé publique dont un exemple existe au Royaume-Uni. C'est une solution plus radicale qui a pour objectif de favoriser l'intérêt en termes de santé publique.

Se pose la question de l'efficacité de ces mesures. La littérature a établi que l'utilisation du brevet comme instrument de politique économique doit prendre en compte à la fois le champ de la brevetabilité (dans quelles conditions le droit à l'exclusivité est accordé) et la durée de la protection, cette question étant à régler différemment suivant les cas de figure³⁰.

b) Le brevet : une limitation certaine de l'accès des pays pauvres aux médicaments

Si la question d'un accès trop ouvert des biotechnologies au droit de propriété industrielle illustre les dangers que cela fait porter sur la disponibilité de la connaissance permettant la recherche de traitements ou méthodes diagnostiques nouvelles, la question de l'accès aux médicaments des pays en développement illustre un deuxième danger de l'exclusivité commerciale accordée à des biens de santé : la restriction de fait d'accès aux soins qu'elle implique dans le cas de populations n'ayant pas les moyens de payer le prix demandé par des entreprises en situation de monopole sur leurs produits.

²⁹ Dispositions de l'article L.611-17 issu des lois bioéthiques de 1994

³⁰ Guellec & Kabla, 1994

L'enjeu n'est plus la limitation d'opportunités de recherche dont la connaissance a été privatisée mais celle de l'accès à des traitements déjà développés visant principalement au départ les populations des pays développés mais qui s'avèrent un véritable enjeu de santé publique pour les pays développés également, comme les traitements contre le SIDA, la tuberculose, le paludisme et autres épidémies.

L'accord ADPIC (Aspects de Droits de la Propriété Intellectuelle touchant au Commerce) de l'OMC définit le cadre international du droit de la propriété intellectuelle comme son nom l'indique.

Le problème de l'accès des pays en développement aux médicaments repose essentiellement sur la question du prix que les entreprises internationales n'acceptent pas de réduire pour ces pays. Il convient alors de trouver d'autres moyens d'acquérir les mêmes médicaments mais à des prix plus abordables et le problème peut être séparé en deux :

- Certains pays en développement disposent de capacités de recherche et de production suffisantes pour produire les génériques des médicaments des laboratoires pharmaceutiques internationaux. La question est alors celle du droit de production de ces génériques dans un contexte de nécessité de santé publique.
- En revanche, les pays les moins avancés ne disposent pas des capacités de production nationales et sont donc obligés d'importer pour accéder aux médicaments.

L'accord ADPIC tel qu'il est rédigé au départ prévoit des clauses de sauvegarde et indique que les pays membres "pourront adopter des mesures nécessaires pour protéger la santé publique" (article 8 de l'accord). Mais les clauses de sauvegardes sont floues et finalement peu appliquées³¹. L'accord de Doha signé le 14 novembre 2001 explicite et renforce les clauses de sauvegarde de l'ADPIC et reconnaît la priorité de la santé publique sur le droit au brevet. Il représente un progrès majeur car il reconnaît à chaque membre "le droit d'accorder des licences obligatoires et la liberté de déterminer les motifs pour lesquels de telles licences sont accordées"³². Chaque membre a également "le droit de déterminer ce qui constitue une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence étant entendu que les crises dans le domaine de la santé publique, y compris celles qui sont liées au VIH/SIDA, à la tuberculose et à d'autres épidémies peuvent représenter une situation d'urgence nationale ou d'autres circonstances d'extrême urgence"³².

L'accord stipule également que les pays les moins avancés ne seront pas obligés d'appliquer les accords ADPIC en ce qui concerne les produits pharmaceutiques jusqu'au premier janvier 2016. Ainsi, les médicaments ne sont protégés d'aucun droit de propriété industrielle dans ces pays jusqu'à la date prévue.

³¹ Source : Site Internet de Médecin Sans Frontières : www.paris.msf.org

³² Déclaration sur l'accord sur les ADPIC et la santé publique signée à Doha (Qatar) le 14 novembre 2001.

En ce qui concerne les pays en développement les plus avancés tels que le Brésil ou l'Inde, les accords prévoient l'application de l'ADPIC à partir de 2005-seulement. Aujourd'hui, ces pays sont ainsi libres de produire leurs propres génériques et ils le font, notamment dans une pathologie comme le SIDA. Aucun d'entre eux n'a eu à recourir à la licence obligatoire, bien que la menace de cette licence ait permis de réduire les pressions exercées par l'industrie pharmaceutique sur les producteurs de génériques au Brésil notamment.

Une limite de cet accord est qu'il concerne essentiellement les pays ayant des capacités de production propres. Ceux qui n'en ont pas ne peuvent pas recourir aux licences obligatoires dans le cadre de l'accord ADPIC. Jusqu'en 2005, ils pourraient recourir à l'importation de produits génériques moins chers produits dans d'autre pays tels que l'Inde ou le Brésil, non adhérents à l'ADPIC jusqu'à cette date mais les pressions de l'industrie pharmaceutique sont fortes et cela s'avère difficile³³. Après 2005, ils ont en théorie le droit de recourir à l'importation provenant de pays ayant obtenu une licence obligatoire mais ces derniers ne disposent pas, dans le cadre de l'accord ADPIC, du droit d'exportation permettant de le faire, la licence obligatoire concernant en priorité le marché local. Selon les termes de l'accord de Doha, une solution devait être trouvée d'ici fin 2002. Mais les réticences de l'industrie pharmaceutique sont très importantes entre autres à cause du risque d'importations parallèles³⁴ en direction des pays développés qu'elles prévoient. A ce jour la question n'est toujours pas résolue : la réunion de l'OMC à Sydney en novembre 2002, ainsi que le sommet d'Évian du G8 en 2003 ont abouti à des échecs.

En octobre 2002, la Commission européenne propose un projet de règlement visant à encourager les entreprises pharmaceutiques à mettre en place une politique de prix différenciés : il s'agit de vendre des produits à prix réduits dans les pays développés. Ce projet permettrait d'éviter en partie le problème des importations parallèles. Si ces derniers ne sont pas favorables à ce projet, on a pu observer ces derniers temps des baisses de prix ponctuelles dans le cadre d'accords entre entreprises, ONG et gouvernements.

Quant à l'impact des importations parallèles sur les rentes de l'industrie pharmaceutique, Correa (2001) estime qu'il sera minime. Les entreprises pharmaceutiques ne sont pas de cet avis et des solutions sont à trouver pour réduire leurs réticences à l'autorisation d'importations parallèles de médicaments génériques des pays les moins développés.³⁵

³³ Correa, 2001

³⁴ Les importations parallèles sont l'importation de produits sous brevet ayant été commercialisés dans le pays exportateur par une voie légale, sans que le détenteur du brevet d'origine n'ait de droit de regard sur cette vente

³⁵ Quelques pistes de réflexion ont été formulées. La problématique des importations parallèles est la suivante. Au sein de l'Union Européenne, les importations parallèles sont autorisées et même encouragées : on parle d'épuisement communautaire des droits. En revanche, les importations parallèles en provenance de pays extérieurs à la communauté sont interdites. Il y a cependant des débats aujourd'hui sur la question de l'internationalisation du droit d'épuisement. Quant à la législation américaine, les importations parallèles sont autorisées en l'absence de restrictions contractuelles signées. Dans le cadre d'une réflexion sur l'amélioration de l'accès aux médicaments des pays les moins développés, Lanjouw (2001) propose que l'administration

Nous voyons ici que le droit à la propriété intellectuelle peut s'avérer être une barrière à l'amélioration de situations sanitaires précaires. Le poids de l'industrie pharmaceutique dans les négociations et leurs réticences quant au problème des importations parallèles n'ont pas permis jusqu'à aujourd'hui de trouver un compromis qui permette de réaliser un accès satisfaisant des pays les moins développés aux médicaments de première nécessité.

Un des arguments majeurs de l'industrie pharmaceutique dans la recherche d'une protection maximale de leurs innovations en dépit d'urgences de santé publique est que cette protection leur permet de garantir des retours sur investissements qui sont la base du financement de la R&D. Mais il ne paraît pas évident, même en présence d'un système de protection par le brevet, que les entreprises pharmaceutiques investiront dans les champs de recherche concernant les maladies spécifiques aux pays en développement³⁶.

Conclusion

La protection de la propriété intellectuelle par le brevet dans l'industrie pharmaceutique peut être considérée comme une incitation générique à investir dans la R&D, en exploitant le stock de connaissances produites en amont par la recherche fondamentale. Elle apparaît donc comme une condition nécessaire à l'intervention du secteur privé dans la production d'innovations, mais pas comme un outil d'orientation sélective des investissements de recherche dans des domaines particuliers. Cependant, son caractère sélectif peut émerger dans l'apparition de nouveaux domaines, comme en témoigne l'exemple des biotechnologies, qui soulève à nouveau le débat d'un partage entre connaissance comme bien collectif et bien privé. Cet exemple soulève par ailleurs le caractère parfois arbitraire d'une distinction entre une recherche publique, fondamentale, et une recherche privée qui applique les découvertes. La recherche publique ne peut prétendre au monopole de la production de connaissances fondamentales, ne serait-ce que par contrainte de ressources, et le secteur privé peut être à l'origine d'innovations scientifiques et technologiques majeurs, que les industriels vont chercher à protéger pour rentabiliser leur prise de risque. C'est donc lors de ruptures scientifiques ou technologiques que la question de la brevetabilité peut retrouver une forme de sélectivité dans l'orientation des processus de recherche. Le deuxième cas évoqué est celui de restrictions éthiquement intolérables d'accès à des innovations thérapeutiques dans les pays

américaine renforce sa législation dans le cas du médicament et accorde au détenteur du brevet un droit d'interdiction des produits en provenance d'autres pays que les États-Unis. Cependant, l'auteur montre que des interdictions légales à l'exportation parallèle dans ce domaine ne sauraient suffire à limiter des mouvements de nature illégale. Selon lui, la clé réside dans la participation des gouvernements des pays en développement à l'effort de limitation des risques d'importation parallèle.

³⁶ Correa (2001) cite des références nombreuses dans la littérature.

pauvres : dans ce cas, la protection de la propriété intellectuelle n'est plus un mal à court terme pour un bien à long terme. Là aussi, cette remise en cause de la brevetabilité se fait de façon sélective, puisqu'elle est faite en relation avec des besoins de santé particuliers de ces pays.

III - LE CRÉDIT D'IMPÔT RECHERCHE : UNE INCITATION FISCALE A L'INNOVATION

Le brevet permet aux entreprises privées de tirer une rente de leurs investissements en recherche et développement. L'État finance la recherche publique pour pallier certains des manques de la recherche privée et sert « d'input » à celle-ci. De nombreux gouvernements ont mis en place un autre outil : les incitations fiscales pour la R&D. Selon Mamuneas & Nadiri³⁷ (1996), le financement public direct de la R&D et les incitations fiscales ont des effets complémentaires : les financements directs sont efficaces pour augmenter globalement le niveau des dépenses de R&D mais ils peuvent se substituer à la R&D privée, alors que les incitations fiscales ont pour objectif d'augmenter la R&D privée en particulier.

Les incitations fiscales pour la R&D ont été créées par les gouvernements à un moment où il y avait un constat général de la baisse de l'investissement privé en R&D. L'outil a une logique de marché : les bénéficiaires sont libres d'utiliser le montant du crédit d'impôt comme ils l'entendent, sur des programmes de R&D ou non, et dans les domaines de l'innovation qu'ils ont choisis. Par ailleurs, ce type d'incitation est spécifique à chaque pays et soumis à la réglementation étatique.

III.1. Quelles incitations fiscales existent aujourd'hui pour la R&D

Il existe deux outils fiscaux d'incitation utilisés par les gouvernements de différents pays : le crédit d'impôt recherche qui consiste à déduire une partie des dépenses de R&D de l'impôt dû et des subventions ou déductions d'impôt ou crédit d'impôt pour toute embauche dans le domaine de la R&D. Le crédit d'impôt recherche est le mode d'incitation dominant et nous l'avons retenu pour notre sujet.

On constate une grande variabilité entre les pays dans les modalités d'application du crédit d'impôt, et au sein d'un même pays, des évolutions importantes du système choisi³⁸. Cette variabilité porte entre autres sur la nature des dépenses donnant droit au système d'incitation et sur la fraction des dépenses déductibles de l'impôt ou du montant imposable.

³⁷ Les auteurs utilisent une approche économétrique basée sur un indicateur du coût de la R&D.

³⁸ Hall & Reenen, 2000 ; Leyden & Link, 1993

a) Fonctionnement du crédit d'impôt recherche

Le système de crédit d'impôt recherche choisi est caractérisé par un certain nombre de variables. L'assiette des dépenses qui donnent droit à crédit d'impôt peut être plus ou moins large suivant les pays et a changé dans le temps au sein d'un même pays³⁸. Elle peut prendre en compte ou non les biens affectés à des opérations de R&D, le personnel affecté à la R&D³⁹, les frais liés au brevet, des recherches effectuées à l'extérieur de l'entreprise. Le système doit également définir quel type de R&D donne droit à crédit d'impôt : recherche fondamentale, appliquée, développement, expérimentation.

Une fois l'assiette définie, il convient de définir le mode de calcul du montant du crédit d'impôt. Le système peut être incrémental : le montant déductible est une fraction de l'augmentation des dépenses de R&D par rapport aux années précédentes (France, Japon, Espagne, USA). Il peut également porter sur une partie du total du montant des dépenses de R&D (Canada, Australie). Certains systèmes favorisent les petites ou moyennes entreprises. Cela prend en France la forme d'un plafonnement du crédit d'impôt à 6.1 millions d'euros depuis 1991, mais ce plafonnement concerne peu d'entreprises car les grands groupes font participer leurs filiales plutôt que l'entité agrégée⁴⁰.

D'autres éléments définissent le mode de crédit d'impôt en vigueur : le crédit d'impôt est-il lui-même soumis à l'impôt ? Ceci a un impact sur le montant réel du crédit et donc sur l'efficacité potentielle de l'incitation. C'est le cas des USA et du Canada. En France, le crédit d'impôt n'est pas soumis à l'impôt.

Le système de crédit d'impôt définit également comment sont traitées les dépenses de R&D faites à l'extérieur du pays par des firmes locales, et les dépenses faites par des firmes étrangères dans le pays. Pour le premier type de dépenses, aucune incitation spéciale n'existe dans la plupart des pays. Seul le système australien prend en compte une partie de ces dépenses⁴¹. Pour le deuxième type de dépenses la réponse est variable selon les pays. Il n'existe aucune incitation en Australie. Les USA, le Canada et la France considèrent ces entreprises comme des entreprises nationales (à quelques détails près).

b) Les systèmes existants

Nous avons souligné les changements fréquents de politiques en matière de crédit d'impôt recherche. Hall & Reenen (2000) ont montré une tendance générale à l'élargissement de

³⁹ En France, sont prises en compte dans les dépenses de R&D les dépenses de personnel concernant les chercheurs et techniciens directement affectés aux travaux de recherche et développement.

⁴⁰ Guillaume, 1998

⁴¹ Hall & Reenen, 2000

l'assiette donnant droit à crédit d'impôt et en parallèle à une diminution des taux. Ils notent que les systèmes les plus généreux aujourd'hui sont ceux de l'Australie, de la France, du Canada et des États-Unis. Les moins généreux sont ceux de l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni et le Japon. Ils mettent en avant la difficulté de bien connaître les différents systèmes en place mais donnent le tableau récapitulatif suivant (que nous avons complété dans le cas de la France) :

Figure 1 : Les systèmes d'incitation fiscale pour la R&D

<i>pays</i>	<i>Crédit d'impôt</i>	<i>Taux crédit d'impôt</i>	<i>Incrémental</i>	<i>Crédit imposable</i>	<i>Investissement à l'étranger d'entreprises locales</i>	<i>Investissement local d'entreprises étrangères</i>
Canada	Oui	20%	Non	Oui	Non	Oui
France	Oui	50%	Oui	Non	Non	Oui ⁴²
Allemagne	Non	-	-	-	Non	Oui
Japon	Oui	20%	Oui	Non	Non	Oui
RU	Non	-	-	-	Non	Oui
USA	Oui	20%	Oui	Oui	Non	Oui
Belgique	Non	-	-	-	Non	?

(*) Pourcentage des dépenses qui sont déductibles du revenu pour le calcul des impôts.

En France, le crédit d'impôt recherche est applicable jusqu'au 31 décembre 2003, mais il sera très probablement renouvelé pour une nouvelle période⁴³.

III.2. L'efficacité du crédit d'impôt recherche

a) Le manque d'études non américaines

Qu'en est-il de l'efficacité de ces mesures ? En dehors des USA, le manque d'études sur le crédit d'impôt recherche est largement souligné dans la littérature sur le sujet. Plusieurs raisons sont données à cet état de fait⁴⁴ :

- Les pays se sont basés sur les études déjà faites aux USA pour évaluer l'impact des politiques fiscales d'incitation à l'innovation, et n'ont pas éprouvé la nécessité d'en publier de nouvelles. Mais il existe des disparités entre les pays dans le mode de crédit

⁴² <http://www.recherche.gouv.fr/technologie/mesur/cir/default.htm> Site Internet du Ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie (France)

⁴³ La Tribune du 11 décembre 2002 ; Les Echos du 11 décembre 2002.

⁴⁴ Hall & Reenen, 2000

d'impôt choisi ainsi que dans le mode de calcul des impôts, ce qui rend l'extrapolation difficile⁴⁵.

- Des études locales sont réalisées mais ne sont pas publiées. En France, il existe une étude de 1998 commandée par le Ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie⁴⁶ sur les incitations visant la technologie et l'innovation. L'auteur signale lui-même le manque d'études sur le sujet. Ce manque d'évaluation est dû en partie, dans le cas de la France, à la faiblesse des données exploitables.

b) Les études américaines : des conclusions très variables

Il existe aux USA des publications nombreuses sur la capacité du crédit d'impôt recherche à générer de nouvelles dépenses de R&D. Plusieurs méthodes sont utilisées :

- Des études de cas : cette méthodologie a l'avantage de pouvoir repérer les éventuels événements concomitants autres que le crédit d'impôt expliquant l'augmentation des dépenses de R&D.
- Les séries temporelles qui permettent de paramétrer un modèle économétrique : est effectuée une comparaison entre projeté et réel, qui permet de mesurer l'impact du crédit d'impôt.

Les résultats des ces études sont très variables. Certains auteurs concluent positivement sur l'impact du crédit d'impôt, d'autre négativement. Hall & Reenen (2000) font une revue de la littérature et expliquent en partie ces différences par le fait que le crédit d'impôt prend effet maintenant seulement car il y a eu une période d'apprentissage pendant laquelle le signal n'a pas fonctionné : les études portant sur le début des années 80 (instauration du crédit d'impôt) concluent en général négativement alors que les études de la fin des années 80 concluent en général positivement. Leur conclusion est qu'il y a un effet positif : \$1 de coût pour l'État génère \$1 de R&D supplémentaire. Mais une autre étude récente montre un effet actuel plus modéré que dans la plupart des études portant sur une période récente : Bloom & al. (2002) montrent une élasticité à court terme de 0.1, c'est à dire 10 cents générés pour \$1 de crédit d'impôt. Ils donnent cependant une élasticité à long terme de 1, analogue aux résultats de Hall & Reenen (2000) et Mamuneas & Nadiri (1996).

Par ailleurs, il est reconnu dans la littérature qu'il est difficile d'analyser l'effet du crédit d'impôt, étant donné le caractère très hétérogène de son impact sur des industries pouvant avoir des caractéristiques différentes. En effet, l'impact est différent selon que l'industrie est basée fortement ou non sur la R&D, selon qu'il est nécessaire d'effectuer des investissements massifs et ponctuels en R&D ou au contraire répartis dans le temps. Certains auteurs ont tenté

⁴⁵ Bloom, Griffith & Reenen, 2002 ; Hall & Reenen, 2000 ; Leyden & Link, 1993

⁴⁶ Guillaume, 1998

de distinguer l'effet du signal selon le caractère intensif en R&D de l'industrie. Selon Mamuneas & Nadiri (1996), les industries qui sont R&D intensives sont moins incitées que des industries moins intensives en R&D par le crédit d'impôt car elles doivent de toute façon produire une certaine quantité de recherche et développement, indispensable à leur fonctionnement. Quant à McCutchen (1993) qui produit la seule étude sur l'industrie pharmaceutique, il conclue que cette industrie, parce qu'elle est R&D intensive, répond particulièrement bien au crédit d'impôt. Les deux arguments sont valables mais opposés, et il s'avère difficile de conclure. Mamuneas & Nadiri avancent également qu'en comparaison d'un financement direct, le crédit d'impôt est davantage favorable aux industries R&D intensives car il permet de diminuer le coût de la R&D. Pour les industries peu R&D intensives, il y a substitution entre la recherche financée par des fonds publics et celle financée par des fonds privés. Le crédit d'impôt est donc une incitation qui vise directement les firmes davantage basées sur la R&D. Mais ceci ne signifie pas pour autant que ce type d'incitation soit efficace dans ce cas.

Une série d'explications des écarts entre les études est possible :

- Il y a l'effet temporel : les études plus récentes étudient une incitation qui est davantage anticipée par les entreprises.
- Les entreprises reclassent leurs dépenses pour qu'elles apparaissent comme se situant dans l'assiette du crédit d'impôt. C'est un problème majeur dans la plupart des publications qui surévaluent ainsi l'effet du crédit d'impôt. Bloom & al. (2002) prennent en compte ce problème dans leur publication et trouvent un taux de réponse au crédit d'impôt plus faible que dans les études récentes. Ils anticipent par contre un taux de réponse sur le long terme du même niveau que les autres études : 1\$ de R&D générée pour 1\$ de crédit d'impôt.
- Des méthodes différentes donnent des résultats différents. Les méthodes économétriques ont tendance à surestimer l'impact du crédit d'impôt⁴⁷. Les études de cas concernent un nombre plus faible d'entreprise, ce qui entraîne des disparités étant donné l'impact très disparate du crédit d'impôt sur les différentes industries.
- Il est difficile d'extraire l'effet « crédit d'impôt » d'autres éléments macro-économiques. Les articles ne prennent pas en compte les éléments macro-économiques de la même façon.

Il est donc difficile de donner une conclusion robuste étant donnée la disparité des résultats de la littérature. La tendance récente est de considérer le crédit d'impôt comme ayant un effet réel, mais modeste.

⁴⁷ McCutchen, 1993

c) Les limites du crédit d'impôt recherche

Par ailleurs l'analyse de la littérature montre que l'on peut critiquer cet instrument pour plusieurs raisons.

Il y a tout d'abord une difficulté certaine à évaluer l'efficacité de cette mesure, comme on vient de la montrer. Ceci a conduit certains pays à en remettre en cause la pertinence. Le Royaume-Uni avait mis en place un système de crédit d'impôt, qu'il a interrompu pour cette raison⁴⁸.

Une deuxième limite est que le montant du crédit est utilisé comme l'entend l'entreprise, c'est à dire pas nécessairement là où les pouvoirs publics voudraient le voir investir : en recherche et développement. Les entreprises réinvestissent le montant là où elle maximise la valeur privée et non la valeur sociale.

Une troisième limite est que le signal n'est pas spécifique. Il y a probablement des industries qui bénéficient de ce signal général alors que ce n'est pas ce que l'État cherche à développer en particulier, faute de disposer d'une définition plus spécifique de la R&D concernée. La question de savoir si l'État pourrait davantage cibler les dépenses de R&D qu'il souhaite valoriser est difficile en raison de l'incertitude intrinsèque liée à la production de connaissance. Par ailleurs, si le crédit d'impôt est attractif du point de vue de la décision publique de par sa simplicité, il ne permet pas de couvrir la déficience des marchés en terme d'investissement privé en R&D⁴⁸.

Soulignons enfin la particularité des secteurs où la R&D est internationale, comme l'industrie pharmaceutique. La R&D effectuée à l'étranger ne donne pas droit au crédit d'impôt dans la plupart des pays. Cela crée des asymétries entre les pays : certains disposent d'un crédit d'impôt et donnent droit aux entreprises étrangères intervenant localement (France, USA). D'autres ne disposent pas de système de crédit d'impôt (Allemagne, Royaume-Uni). Bloom & al. (2002) parlent de distorsion dans l'activité économique et dénoncent le problème de free-riding entre les États, qui consiste à attirer la R&D dans son propre pays en mettant en place ce type d'asymétrie.

Il est difficile de savoir si l'existence ou non d'un système de crédit d'impôt influence ou non les firmes dans le choix d'un pays pour développer sa R&D à l'extérieur. Mais il est probable que d'autres considérations sont beaucoup plus importantes (importance du marché local, capacités technologiques locales, position stratégique du pays...). Le caractère international de la R&D pharmaceutique l'handicape dans la mesure où tous les pays ne disposent pas d'un crédit d'impôt équivalent. C'est une des lacunes du système qui affecte en particulier l'industrie pharmaceutique, et les entreprises multinationales en général.

⁴⁸ Hall & Reenen, 2000

Conclusion

Le crédit d'impôt recherche semble avoir un effet incitatif limité sur les montants investis en R&D dans l'industrie pharmaceutique. Il est possible que les firmes anticipent le crédit d'impôt dans l'allocation de leurs ressources, mais le caractère incrémental de la plupart des systèmes les rendent finalement peu incitatifs. Les décisions se font probablement sur des critères stratégiques autres. Par ailleurs, pour notre problématique, le crédit d'impôt est un outil non spécifique par définition, et donc peu adapté à l'encouragement de projets répondant à des priorités affichées en santé publique. On peut certes imaginer que de telles incitations fiscales ciblées soient possibles, mais la question posée est alors celle de leur importance relative par rapport au niveau de risque pris par la firme. On peut en effet faire l'hypothèse qu'elles devraient être d'importance et de durée suffisante pour avoir un effet. Or, dans ce cas, pourquoi ne pas plutôt développer une action de partenariat public/privé ?

IV - LES ACTIONS INCITATIVES CIBLÉES DANS LE SECTEUR PHARMACEUTIQUE

Le brevet, la recherche publique et le crédit d'impôt recherche sont des outils génériques d'incitation à l'innovation qui s'appliquent également au médicament mais de façon non spécifique. Il existe par ailleurs deux actions spécifiques au secteur de la pharmacie, l'une concernant les médicaments orphelins, l'autre les médicaments pédiatriques, dont l'objectif est l'incitation à la recherche dans ces champs thérapeutiques particuliers.

IV.1. Les médicaments orphelins

Les maladies orphelines sont des maladies pour lesquelles la population n'est pas solvable : les retours sur investissements sont insuffisants pour que l'industrie développe des médicaments. Elles sont donc « orphelines » de traitements et les médicaments éventuels sont « orphelins » de sponsors. Ces pathologies se séparent en deux catégories bien distinctes :

- les maladies rares. La taille du marché est très faible et ne permet pas de rentabiliser des coûts de R&D qui sont du même ordre de grandeur que ceux d'un médicament "classique". Les législations américaine, japonaise et européenne, que nous décrivons plus loin, ont pour objectif de pallier cet inconvénient.
- les maladies tropicales des pays en voie de développement. Dans ce cas là, la taille du marché est suffisante. Par contre, la population ne peut pas payer les médicaments.

Les actions entreprises pour ces deux types de maladies sont très différentes. Dans le premier cas, les populations visées sont celles des pays développés. Alors que dans le deuxième cas, il s'agit des pays en voie de développement et il n'existe pas de véritable politique internationale d'incitation à la recherche dans ces pathologies. Les actions sont essentiellement des initiatives ponctuelles de développement de la recherche, notamment de la part de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) ou des ONG (Organisations Non Gouvernementales).

Lois sur les maladies rares

La « National Commission on Orphan Diseases » aux USA estime qu'il existe environ 5000 maladies orphelines. Elles affectent environ 20 millions d'américains, et 25 à 30 millions de personnes en Europe, ce qui représente une population conséquente.

Développer des médicaments dans les maladies rares représente un certain nombre de difficultés, qui ne permettent pas rentabiliser les investissements faits en R&D compte tenu de la faible taille de marché :

- Les coûts des essais sont du même ordre de grandeur que ceux de médicaments touchant un marché solvable.
- L'expérimentation est difficile du fait du faible nombre de patients. Mettre en place des essais cliniques avec la méthodologie standard peut s'avérer extrêmement compliqué. Cela a des impacts en terme de faisabilité et en terme de coûts de développement.
- Enfin, certaines molécules issues de la recherche publique ne peuvent pas ou plus bénéficier de la protection du brevet. Par ailleurs de nombreuses maladies rares sont d'origine génétique et les biotechnologies sont les pistes de recherche les plus fréquentes dans ce domaine. Le droit à la propriété industrielle est dans ce domaine relativement fragile bien que les législations récentes aillent dans le sens d'une meilleure protection de ces innovations.

Pour ces raisons, l'industrie pharmaceutique n'est pas incitée à développer des médicaments dans ces pathologies.

Les autorités américaines responsables de la santé publique sont les premières à avoir pris conscience de ce problème. Historiquement⁴⁹, le mouvement a été lancé par les associations de patients, dont l'un des objectifs est de financer des programmes de recherche sur les maladies rares qu'elles défendent. Mais une fois un composant potentiel identifié, les chercheurs universitaires ne parvenaient pas à trouver un producteur pharmaceutique qui veuille faire les démarches pour commercialiser la molécule, dont le développement clinique.

⁴⁹ http://www.rarediseases.org/new/orp_drug.htm

Depuis l'amendement Kefauver-Harris en 1963 du *Food, Drug and Cosmetic Act* les entreprises doivent prouver que leurs produits sont efficaces, alors que jusque là, il leur était simplement demandé de prouver l'innocuité. Les ressources nécessaires au développement d'un nouveau médicament ont largement augmenté depuis cet amendement. Devant l'impasse, les organisations de patients se sont rassemblées pour former une coalition, et sont devenues la *National Organization for Rare Disorders* (NORD). Après une campagne d'information musclée (articles dans les journaux et magazines, émissions télévisées), le débat a pu commencer entre associations de patients, gouvernement, et entreprises privées.

Les principales voies d'incitation de l'Orphan Drug Act (ODA) sont les suivantes :

- Des subventions de la Food and Drug Administration. La FDA fournit des fonds pour la recherche & développement sur les maladies orphelines à travers le « Orphan Products Grants Programs » (programmes de subvention des médicaments orphelins).
- Des exonérations d'impôt pour les essais cliniques des médicaments désignés comme orphelins
- La "FDA protocol assistance" pour les essais cliniques pour les sponsors ou investigateurs (censé accélérer le processus d'homologation et de mise sur le marché).
- Une garantie de 7 ans d'exclusivité commerciale sur le marché américain

Cette loi a eu un impact reconnu dans la littérature⁵⁰. L'exclusivité commerciale est la mesure la plus importante en tant qu'incitation à la R&D sur les médicaments orphelins⁵¹. Certaines molécules ne pouvaient obtenir de droit au brevet parce qu'elles étaient soit issues de la recherche publique⁵², soit issues de biotechnologies⁵³, soit trop anciennes. La loi leur confère une exclusivité commerciale de 7 ans. Les mesures de financement de la R&D (subvention, exonérations d'impôts, assistance dans les essais cliniques) touchent à des montants trop faibles au regard des coûts de développement d'un nouveau médicament. Fin 2002, le gouvernement américain mettait en œuvre un quasi-doublement du budget de l'Office of Rare Diseases (ORD) du NIH, et un doublement des financements accordés au programme de la FDA pour l'attribution de subventions sur la recherche de médicaments orphelins. Ceci montre la nécessité des incitations publiques pour le développement de ces médicaments par les firmes privées.

Par ailleurs, l'ODA a participé au développement des biotechnologies aux USA puisque 59% des nouvelles entités biologiques approuvées entre 1980 et 1994 avaient la désignation 'orphelin'. L'exclusivité de marché a été un moyen de substituer ou de renforcer les brevets dans ce secteur.

⁵⁰ Arno, Bonuck & Davis, 1995

⁵¹ Peabody, Ruby & Cannon, 1995

⁵² A partir du moment où il y a eu des publications des chercheurs, la molécule ne peut plus donner droit au brevet.

⁵³ A cette époque, ces molécules n'entraient pas dans le cadre de la loi sur la propriété industrielle.

L'ODA a permis une amélioration dans la recherche de sponsors à fonds privés pour le développement des médicaments orphelins.

Les lois japonaise (1993) et européenne (2000) reprennent les grands principes de l'ODA. Si la loi japonaise a déjà commencé à faire ses preuves, il faudra attendre un peu pour mesurer l'effet de la loi européenne. L'expérience américaine permet de supposer que ces lois constituent dans leur ensemble une véritable incitation à développer des médicaments dans le champ des maladies orphelines.

Il est difficile de savoir si cette loi incite les grandes entreprises pharmaceutiques à lancer volontairement des programmes de recherche dans les maladies orphelines : probablement pas puisqu'il s'agit de petits marchés. Par contre, nous pouvons supposer que certaines molécules, recherchées pour d'autres finalités curatives, puissent par hasard montrer leur efficacité dans des pathologies orphelines. La loi sur les médicaments orphelins peut alors constituer une incitation à développer la molécule dans cette indication. C'est le cas du Rilutek d'Aventis (Rhône-Poulenc Rorer au moment du développement), qui avait été développé à l'origine dans un domaine thérapeutique solvable et qui est aujourd'hui commercialisé pour soigner la sclérose latérale amyotrophique. Il a été commercialisé en premier aux USA en 1996 avec le statut de médicament orphelin, puis en France, Allemagne, Italie, Espagne et Japon. C'est le seul médicament dans cette pathologie.

Si les politiques en place semblent avoir montré un effet positif, il faut noter que leur impact est à relativiser :

- Il est peu probable que les laboratoires pharmaceutiques lancent au stade de la recherche des programmes sur ces pathologies particulières.
- Le marché reste peu lucratif et risqué du fait que la plupart des maladies rares sont génétiques. Les traitements pour ce type de pathologies sont plus incertains sur le plan de la R&D et plus difficiles technologiquement au stade de la découverte.
- L'effet incitatif du brevet dans ce secteur est probablement dû au fait que nombre des molécules concernées ne disposaient pas d'un droit à la propriété fiable pour les raisons que nous avons évoquées plus haut (molécules issues de la recherche publique, droit de brevet périmé, ou molécule(s) issue(s) des biotechnologies).

IV.2. Les lois en faveur du développement des médicaments pédiatriques

Il ne s'agit pas véritablement d'une incitation à la recherche sur de nouveaux médicaments mais plutôt à effectuer des essais complémentaires sur une population bien particulière car plus fragile : les enfants. Elle agit sur des molécules pour lesquelles le développement a déjà été effectué ou est en cours. Les législations existantes sont américaine et européenne (en

cours d'élaboration) et ont été créées pour répondre au manque de médicaments spécifiquement destinés aux enfants.

La législation américaine, adoptée en 1997, propose un allongement de la durée de protection de la propriété industrielle de 6 mois lorsque les entreprises effectuent des essais thérapeutiques pédiatriques sur leurs molécules développées ou en développement. Cette protection est reconnue comme importante pour l'industrie, et donc susceptible d'être efficace. Par ailleurs, la « paediatric rule » permet à la FDA de demander aux entreprises d'effectuer des études pour des formulations pédiatriques de certains de leurs produits, et en particulier si ceux-ci sont susceptibles d'être utilisés couramment par la médecine pédiatrique. L'exclusivité accordée semble avoir montré son efficacité comme incitation à produire des études chez l'enfant⁵⁴. L'Europe est en train de mettre en place une législation similaire.

Soulignons que l'action ne se situe donc pas en amont, par une incitation à la recherche sur des domaines mal couverts, mais plutôt en aval, par des garanties de marchés solvables.

IV.3. L'effet incitatif fort du brevet

Parce que non lucratifs, on observe sur des marchés comme les maladies rares ou les médicaments pédiatriques un manque de recherche et développement industrielle. Les incitations mises en place reposent essentiellement sur une garantie d'exclusivité commerciale. Ces deux exemples montrent l'efficacité de l'exclusivité commerciale comme incitation à la recherche et développement, dans deux domaines spécifiques de la santé : les maladies rares et les médicaments pédiatriques. Elles montrent également que des actions incitatives sélectives ont un effet. Cependant, pour notre propos, ce type d'action reste ciblé sur des domaines très étroits, alors que nous nous intéressons à la gestion de l'ensemble du portefeuille de projets d'une firme.

CONCLUSION

Les pouvoirs publics ont aujourd'hui plusieurs outils à leur disposition pour inciter à l'innovation. Le brevet, parce qu'il protège l'inventeur, lui permet de tirer des rentes de son invention et agit ainsi comme incitation à la production privée d'innovation. La recherche publique met à disposition de l'industrie une base de connaissance qui sert de point de départ

⁵⁴ Better Medicines for Children. Proposed regulatory actions on paediatric medicinal products. Brussels, Feb 28th 2002. Site Internet : http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/feb/cd_pediatrics_en.pdf

à la recherche. Le crédit d'impôt recherche a pour objectif d'inciter l'industrie à investir davantage (même si son efficacité est controversée).

Les signaux d'incitation directe à l'innovation ne sont pas spécifiques à l'industrie pharmaceutique, bien que le brevet et la recherche soient particulièrement importants dans ce secteur industriel. Cependant, le brevet et le crédit d'impôt recherche sont des outils d'incitation à l'innovation utilisés aujourd'hui de façon générique, en dehors des cas restreints des médicaments orphelins et pédiatriques, et ne réalisent donc pas une différenciation sur ces aspects des projets au sein des portefeuilles des firmes car ils traitent de la même façon les produits quelque soit le niveau d'innovation thérapeutique qu'ils représentent.

En parallèle des mécanismes d'intervention que nous venons de décrire, le médicament est soumis à une régulation de la commercialisation plus forte que dans les autres secteurs industriels. Quel est l'impact indirect de cette régulation sur l'innovation pharmaceutique ?
Peuvent-ils constituer des outils d'incitation à l'innovation ?

CHAPITRE II. LA RÉGULATION DE LA COMMERCIALISATION : SON IMPACT SUR L'INNOVATION MÉDICAMENTEUSE

INTRODUCTION

Une caractéristique majeure du marché du médicament est l'importance de la régulation étatique dans ce domaine : elle intervient non seulement dans le contrôle technique de la qualité et de la sécurité des produits, mais également dans les conditions de la commercialisation (prix ou marges des entreprises, taux de remboursement).

La régulation de la commercialisation du médicament comporte deux étapes bien distinctes :

- L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Cette procédure a été mise en place pour assurer la sécurité des patients dans la consommation des spécialités pharmaceutiques. C'est un mécanisme qui existe dans d'autres domaines, comme par exemple les herbicides, les produits utilisés en agriculture, destinés à la lutte contre des organismes végétaux ou animaux. Il consiste à évaluer les propriétés intrinsèques au produit. Les instances habilitées émettent un jugement sur le ratio efficacité / tolérance, dans l(es) indication(s) du produit.

- La définition de la prise en charge du nouveau médicament dans le système de soins.

Il s'agit en France de la définition du taux de remboursement par la sécurité sociale et du mode de fixation du prix⁵⁵. Cette deuxième phase est contingente au pays dans lequel le produit est introduit car elle dépend des modes de prise en charge (sécurité sociale ou assurances publiques/privées) et des politiques publiques en matière de médicament (prix libres ou administrés, encadrement du chiffre d'affaire, prix de référence, modes de remboursement). Dans les pays où elle existe (essentiellement l'Europe), l'objectif de cette procédure est d'effectuer une évaluation de la valeur relative du produit, par rapport aux thérapies, médicamenteuses ou non, alternatives au produit. En ce qui concerne la régulation de l'offre⁵⁶, c'est au cours de cette étape institutionnelle que se joue pour une bonne part le problème du contrôle des dépenses de santé.

⁵⁵ Le prix est négocié avec le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS), instance du Ministère de la Santé.

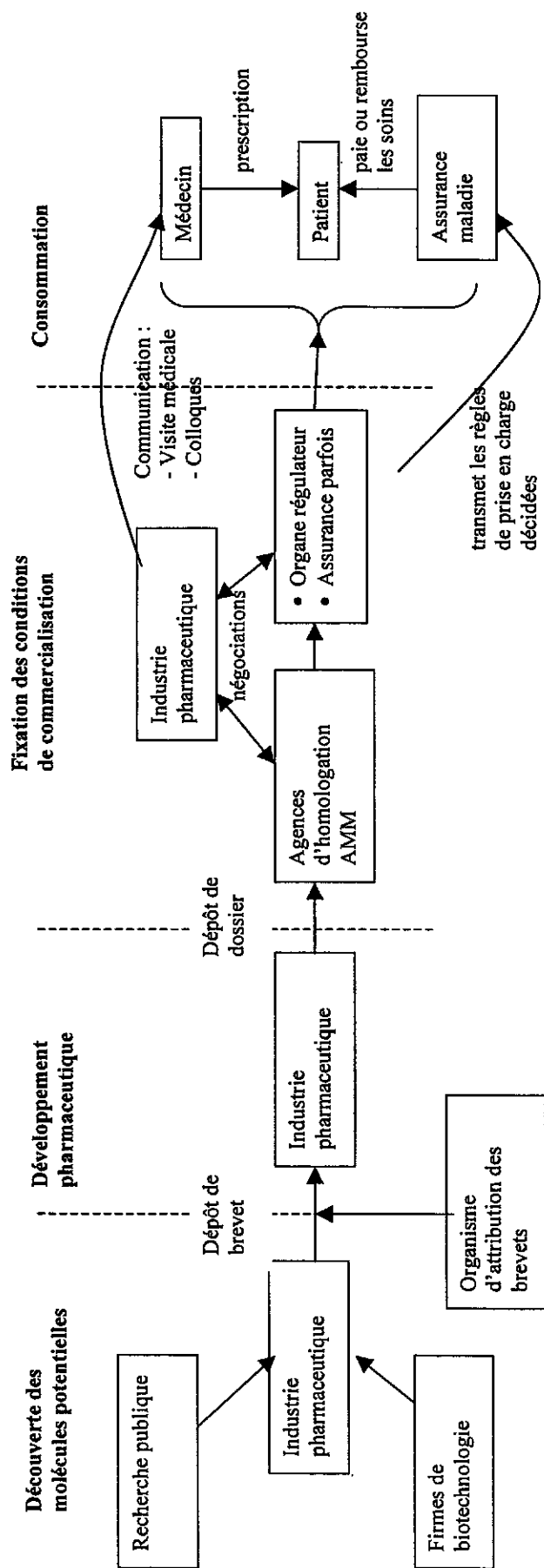
⁵⁶ Une voie complémentaire de la régulation de l'offre dans la maîtrise des dépenses de santé est la régulation de la demande par le contrôle des prescriptions et de la demande des patients.

I - LES ACTEURS DANS LE CHAMP DU MEDICAMENT

Avant d'entrer dans les détails des modes de régulation du marché du médicament, nous allons présenter quels sont les acteurs publics qui interviennent dans le champs du médicament du fait de son appartenance au secteur de la santé.

1.1. Les acteurs publics de la régulation de l'accès au marché

Les acteurs du marché du médicament sont différents de ceux des autres marchés des biens de consommation . Pour une voiture ou un produit alimentaire, le consommateur choisit, paye et consomme ce qu'il achète. Dans le cas du médicament, l'acte d'achat est effectué par trois acteurs : le patient, le médecin, et l'organisme d'assurance maladie. Si l'on simplifie les relations à l'extrême : le médecin prescrit et décide donc de l'acte d'achat. Le patient consomme le produit. L'organisme d'assurance paie pour cette consommation si le patient a cotisé pour cette assurance. Le producteur quant à lui n'est pas seul maître dans la commercialisation de ses produits : ceux-ci doivent être contrôlés à travers le processus d'autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs, dans de nombreux pays développés (il s'agit des pays européens et du Japon), les conditions de sa commercialisation sont établies en concertation avec l'instance publique habilitée : il s'agit des prix ou des marges bénéficiaires, ainsi que les conditions de la prise en charge du traitement. Cela correspond en France à la fixation du prix et du taux de remboursement par le Comité Économique des Produits de Santé, organe du ministère de la Santé. Ce type de contrôle n'existe pas aux USA où le système repose essentiellement sur une libre détermination des prix, en dehors de l'organisme Medicare, institution publique chargée de l'assurance maladie des personnes âgées.



Plusieurs raisons expliquent ces découpages.

1. Le médicament est un bien qui a un impact en terme de sécurité des consommateurs. Les instances publiques des pays industrialisés ont mis en place un dispositif pour garantir au patient la sécurité de la consommation : l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et la vérification des processus de fabrication.
2. Le « consommateur », qui est le patient, est en situation d'information imparfaite : il n'a pas les connaissances suffisantes pour faire son choix pour le bien médicament. Le médecin, garant de ces connaissances, intervient comme un expert et sert d'intermédiaire dans l'acte d'achat. Ainsi, l'acheteur est scindé entre celui qui décide et celui qui consomme. Il y a, par nature, une asymétrie d'information forte entre ces deux acteurs : la consommation du patient dépend des décisions de son médecin, sans qu'il soit en mesure de les juger.
3. Dans les pays développés, la santé est prise en charge par des systèmes d'assurance. Ainsi, l'acheteur est à nouveau scindé entre celui qui paie et celui qui consomme (le patient). Dans la plupart des pays de l'Union Européenne l'État s'est investi dans le domaine de la santé et intervient notamment par l'instauration de systèmes d'assurance publique. En France, il s'agit de la Sécurité Sociale.
4. De plus, on peut considérer que l'acheteur est unique dans la plupart des pays européens. Ainsi, il est en position de monopsonne. Ce n'est pas le cas aux USA : en dehors de l'organisme public Medicare, l'assurance maladie est privée et gérée essentiellement par les Health Maintenance Organizations (HMO), organisations à but lucratif. Les HMO sont nombreux et en concurrence entre eux. Chacun d'entre eux négocie séparément avec les laboratoires pharmaceutiques. La situation est donc différente de l'Europe.

Moatti & Mawas, (1992) mettent en avant le « contenu particulier des relations entre l'offre et la demande du fait de l'asymétrie d'information et de la triple relation d'agence entre producteurs (professionnels de santé), consommateurs (patients) et organismes de tutelle et de financement (assurances, pouvoirs publics). »

1.2. Quels sont leurs rôles et objectifs respectifs ?

- Le rôle de l'industrie pharmaceutique est de développer et commercialiser des médicaments. Son objectif est de satisfaire les actionnaires en leur garantissant une rentabilité importante.
- Le rôle des Agences d'homologation pour l'AMM est de donner une garantie de la qualité et de l'innocuité des médicaments commercialisés. Elles contrôlent également leur efficacité. Elles ne sont pas concernées par le problème de régulation des dépenses. Leur objectif est de fournir une homologation de qualité.

- Le rôle de l'assurance maladie est de mutualiser le risque maladie et de prendre en charge les soins désignés comme admis au remboursement. Son objectif est de répondre à cette mission en tenant compte de la question de la maîtrise des dépenses.
- Le rôle des pouvoirs publics est d'assurer un bon état de santé de la population d'un pays et de contrôler le bon fonctionnement du système de soins. Leur objectif actuel se résume essentiellement à la maîtrise des dépenses de santé et à la promulgation d'un bon usage du médicament. En France, comme dans de nombreux pays, ce sont les instances étatiques qui définissent ce qui doit ou ne doit pas être pris en charge dans un contexte de budget limité.

II - LA PROTECTION DES PERSONNES A L'ORIGINE D'UN MECANISME DE REGULATION CENTRAL : L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Le médicament, comme beaucoup d'autres biens de consommation (agroalimentaire, automobile), touche à la sécurité des personnes. Parce que ses effets secondaires sont particulièrement difficiles à anticiper, celui-ci ne peut être commercialisé que s'il dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché de la part des institutions étatiques ou européennes concernées. C'est le cas également des engrais chimiques par exemple. Mais si la sécurité des patients a été à l'origine de la création du processus d'évaluation qu'est l'AMM, les produits doivent depuis longtemps également démontrer leur efficacité.

La base scientifique sur laquelle repose l'AMM est représentée par l'ensemble des essais précliniques et cliniques. Le développement de l'AMM s'est fait en même temps que la réglementation sur ces essais.

Historique des conditions d'obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché

C'est aux USA que le mécanisme d'AMM pour le médicament a été mis en place le plus rapidement. En 1906 est signé le « Pure Food and Drug Act » dont l'objectif est l'élimination des produits frauduleux. Il régit l'étiquetage des aliments et des médicaments. En 1938, le drame de la sulfanilamide, potion pour enfants qui fait 100 morts, déclenche la signature du « Food, Drug and Cosmetic Act ». Pour obtenir l'autorisation de commercialiser, il faut désormais faire la preuve de l'innocuité du produit. La procédure est nommée : New Drug Approval, qui est celui toujours utilisé aujourd'hui. Les indications thérapeutiques doivent être précisées.

Dans les années 1950 survient le drame de la thalidomide. Ce produit est synthétisé en ex-Allemagne de l'Ouest par Chemie Grünenthal et commercialisé en 1957 puis est présenté dans plusieurs pays européens. C'est un antinauséux pour les femmes enceintes qui entraîne des malformations fœtales. Il n'est pas commercialisé aux USA mais donne naissance au Kefauver-Harris Amendments en 1962. Les exigences se durcissent : le fabricant doit

apporter la preuve de l'efficacité et de l'innocuité, preuve étayée par des essais contrôlés, la référence étant l'essai en double aveugle⁵⁷ contre placebo: L'étape de l'IND⁵⁸ devient obligatoire : le laboratoire doit soumettre les résultats chez l'animal avant de passer chez l'homme. Au milieu des années 1970, les grandes étapes de l'essai du médicament sont précisées (précliniques, phase I, II, III, surveillance après le NDA - phase IV). Les conditions d'obtention de l'AMM de la Food and Drug Administration américaine (FDA) deviennent très strictes, bien davantage que dans les pays européens. De nombreuses études, essentiellement financées par l'industrie, ont suggéré que ces conditions toujours plus sévères d'AMM ont entravé la capacité d'innovation de l'industrie pharmaceutique (retard induit, long, coûteux). Aux USA, un mouvement de déréglementation s'est amorcé et Reagan a donné en 1981 la possibilité d'introduire des études effectuées à l'étranger. Les conditions de l'IND¹ se sont assouplies en 1983⁵⁹.

L'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été une étape importante pour la préservation des intérêts de santé publique. Elle a été mise en place dans tous les pays développés, avec des étapes de construction qui ont suivi dans les grandes lignes le processus américain. Si les exigences de la FDA américaine sont reconnues pour avoir été, avant 1983, plus dures que celles de ses homologues européens, les systèmes d'homologation sont aujourd'hui de qualité équivalente dans les pays développés et garantissent l'efficacité et l'innocuité des médicaments.

II.1. Les procédures d'AMM aux USA et en Europe

L'AMM est la première étape obligée avant la commercialisation effective. L'entreprise est tenue de fournir un dossier technique complet, qui répond à des guidelines définies par les différentes instances. Ces dossiers contiennent les résultats des essais précliniques et cliniques (phase I, II, III), pour lesquels des normes techniques existent. Mais le travail des agences d'homologation (américaines, européennes, japonaises) ne s'arrête pas là : il se décline en quatre missions principales :

- analyser les dossiers de médicaments dans le processus qui mène à la délivrance de l'AMM.
- la pharmacovigilance : il s'agit du suivi de l'effet du médicament après la commercialisation, essentiellement en termes d'effets secondaires. Au moment de l'AMM, les essais effectués ont concerné une part sélectionnée de la population. Il se peut

⁵⁷ Dans les essais en double aveugle, ni le médecin, ni les patients prenant part aux essais ne savent quel patient est sous placebo et quel patient est sous le traitement en cours d'expérimentation. Cette technique permet d'éviter les biais liés à l'« effet placebo ».

⁵⁸ Investigational New Drug Review Process

⁵⁹ Grabowski & Vernon, 1983

que, dans des conditions réelles de consommation, l'innocuité du médicament soit plus faible que révélée dans les essais. La pharmacovigilance vise à alerter les pouvoirs publics en cas d'apparition d'effets secondaires non prévus. Les instances publiques peuvent alors interrompre la commercialisation du produit (exemple de la cévistatine de Bayer), ou bien réduire leurs indications, ou modifier le libellé d'AMM, suivant la gravité des effets secondaires observés. La pharmacovigilance fonctionne par l'intermédiaire de réseaux : lorsque le médecin a un doute sur les effets secondaires possibles d'un médicament sur l'état de santé d'un de ses patients, il en informe l'organisme de pharmacovigilance qui regroupe toutes ces alertes. Leur analyse permet de mettre en évidence d'éventuels effets secondaires des médicaments commercialisés.

- la gestion de l'information médicale sur le médicament (dont la publicité).
- la protection de la qualité des médicaments, notamment dans le contrôle du processus de production.

a) Aux USA

L'institution chargée de délivrer les AMM est la Food and Drug Administration (FDA), agence du gouvernement fédéral appartenant au "Department of Health and Human Services". Cette agence a pour mission d'assurer la protection du consommateur, aussi bien dans le domaine du médicament que de celui de l'agroalimentaire. Le département de la FDA qui s'occupe plus spécifiquement du médicament est le "Center for Drug Evaluation and Research" (CDER).

En plus des missions classiques des agences de délivrance de l'AMM, le CDER conduit également des actions de recherche appliquée, notamment dans l'élaboration de méthodes nouvelles pour le développement des médicaments, et la constitution de standards dans le design des essais.

Un atout important du CDER par rapport à ses homologues européens est qu'il dispose d'experts internes, indépendants de l'industrie. Dans la plupart des agences étatiques européennes, le nombre d'experts est insuffisant pour permettre ce type de fonctionnement.

Dans le processus qui mène un médicament à la délivrance de l'AMM, la FDA a instauré une étape intermédiaire obligatoire, l'IND (Investigational New Drug review Process) : l'entreprise obtient du CDER le droit d'effectuer les études chez l'homme⁶⁰ au vu des résultats précliniques. A l'occasion de l'IND, le CDER donne son avis sur l'intérêt en termes de santé publique du produit présenté. Les pouvoirs publics expriment alors une première opinion sur le produit. Ainsi, le système américain est plus complet que le système européen comme nous allons le voir, dans la mesure où il instaure un contrôle obligatoire des études

⁶⁰ pour plus d'informations : voir le site Internet du CDER. CDER Handbook : <http://www.fda.gov/cder/handbook/>

menées et à venir au moment du passage chez l'homme. Ce passage institue un dialogue supplémentaire entre institutions publiques et entreprises, avant l'étape finale de l'AMM.

b) En Europe

Jusqu'en 1995 en Europe, les Autorisations de Mise sur le Marché étaient délivrées par les institutions désignées propres à chaque état. Il s'agissait en France de l'Agence du Médicament, (actuelle Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ou AFSSAPS). Chaque pays délivrait sa propre autorisation. Un produit refusé dans un pays pouvait être accepté dans un autre.

En 1995, la Communauté Européenne met en place une agence, l'EMA (Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux) et instaure deux procédures européennes possibles d'autorisation de mise sur le marché : la procédure centralisée et la procédure de reconnaissance mutuelle.

La première est obligatoire pour les produits issus de biotechnologies mais s'adresse également aux médicaments dits « radicalement innovants » (nouvelles entités chimiques ou biologiques). L'AMM centralisée est instruite par l'EMA qui émet un avis, et avalisée par la Commission de Bruxelles. Elle dispense une autorisation de commercialisation valable dans tous les pays de l'Union Européenne. L'organe de l'EMA qui émet un avis sur l'AMM du produit est le CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products). Il est constitué de 30 experts qui ont chacun une compétence propre. Ces experts sont délégués par les États membres mais ils ne sont pas censés représenter leur pays d'origine. L'EMA est indépendante des agences nationales dans cette mission. Parmi ces 30 membres sont choisis un rapporteur et un co-rapporteur (selon un compromis entre le souhait de l'entreprise et le nombre de dossiers présentés par pays).

La procédure de reconnaissance mutuelle quant à elle repose, comme son nom l'indique, sur le principe de la reconnaissance par les autres États d'une AMM délivrée par un État donné qui est le pays de référence désigné par l'entreprise. La procédure repose sur l'hypothèse admise que tous les pays ont à peu près tous les mêmes normes en terme d'exigences vis-à-vis des produits. Les autres pays sont tenus de suivre l'avis donné par le pays de référence. Ils peuvent toutefois émettre une objection en terme de santé publique. Quant un problème ne peut pas être résolu, c'est l'EMA qui tranche le litige. Actuellement, les deux tiers des procédures de reconnaissance mutuelle concernent des produits anciens, ce qui peut poser des problèmes, car les pays ont des différences historiques en matière de traitement : un produit qui a été jugé utile dans un pays peut ne pas l'être dans un autre.

Si une entreprise veut avoir accès aux marchés de la communauté, il doit obligatoirement emprunter une des ces deux procédures. Autrement dit, il n'est plus possible de déposer des demandes d'AMM individuellement dans plusieurs pays de la communauté.

Pour les nouvelles substances actives non biologiques, l'entreprise a le choix entre les deux procédures. 60% des entreprises choisissent actuellement la voie de la procédure centralisée et 40% donc celle de la reconnaissance mutuelle. Plusieurs critères entrent dans le choix de l'entreprise : entre autres le coût du dépôt des dossiers (la procédure centralisée est moins coûteuse) et le nombre de pays dans lesquels l'entreprise souhaite commercialiser effectivement son produit. Il y a aussi un jeu sur les dysfonctionnements du système : la procédure centralisée est plus exigeante en termes de preuve, que celles de certaines agences nationales. Certains pays ont eu tendance à être plus conciliants pour attirer les investissements des laboratoires. Depuis fin 2001, des débats sont ouverts entre opposants et partisans d'une procédure centralisée obligatoire pour toutes les nouvelles substances actives.

II.2. L'Autorisation de Mise sur le Marché : une évaluation technique qui se standardise au niveau international

Les informations contenues dans les dossiers sont aujourd'hui sensiblement les mêmes qu'il s'agisse de l'Europe, des États-Unis ou du Japon, à des détails de forme près, grâce aux travaux de l'International Conference on Harmonisation (ICH) dont font partie ces trois régions. Le Japon garde toutefois quelques exigences spécifiques, notamment dans le contenu des essais cliniques, mais cela reste marginal.

Ceci signifie des harmonisations dans la définition du protocole des essais précliniques et cliniques : les pays ont dû s'accorder pour demander aux entreprises les mêmes essais pour l'homologation. Toutes les institutions n'exigeaient pas les mêmes types de preuves pour la commercialisation des produits (placebo ou non, quel comparateur choisir, design de l'essai...). L'ICH assure que les plus grands marchés (Europe, USA, Japon) s'accordent sur des standards communs sur les données demandées pour l'enregistrement des médicaments (par exemple : durée des essais sur la toxicité). Ces guidelines communes ne concernent pas l'évaluation pharmaco-économique⁶¹.

Si on peut dire aujourd'hui qu'il y a convergence technique au sein des pays de l'Union Européenne⁶², on peut dire que cette convergence existe également pour l'ensemble des pays développés (Union Européenne, USA, Japon). Cette harmonisation permet aux industriels d'éviter d'effectuer des études redondantes et donc limiter les coûts de R&D qui peuvent être réinvestis dans d'autres médicaments.

⁶¹ La pharmaco-économie consiste à mettre en balance le bénéfice thérapeutique pour les patients et le coût pour la société d'un médicament. Certains traitements peuvent constituer une économie pour l'organisme assureur parce qu'ils peuvent éviter d'autres coûts, tels que l'hospitalisation par exemple.

⁶² Godet & Ferrand-Nagel, 2001

Conclusion : rôle régulateur de l'AMM et ses limites

Historiquement, le mécanisme d'AMM s'est progressivement construit pour diminuer l'asymétrie d'information qui existe entre les entreprises pharmaceutiques et les acteurs de la consommation du médicament : médecins, patients, assurances, pouvoirs publics.

Dans l'asymétrie d'information entre payeurs et laboratoires pharmaceutiques, la mention des indications d'AMM permet de contrôler le volume des dépenses, dans la mesure où la consommation est censée se limiter aux indications énoncées dans la notice.

Dans l'asymétrie d'information entre médecins et laboratoires, l'AMM garantit l'efficacité et la sécurité du médicament, dans les indications pour lesquelles elle a été délivrée. La même garantie existe vis-à-vis des patients : il connaît les effets secondaires et les indications du produit qu'il consomme.

L'AMM représente par ailleurs pour l'entreprise une homologation de qualité qui lui permet de s'assurer la confiance des consommateurs.

Soulignons toutefois qu'une asymétrie d'information continue d'exister entre ces acteurs. En effet l'industrie a une connaissance meilleure de ses produits que les acteurs publics car le mécanisme d'AMM n'oblige pas à donner toutes les informations dont dispose l'entreprise, comme les études chez l'animal ou chez l'homme qui ne sont pas obligatoires dans le processus d'homologation, ou comme les indications potentielles futures, qui sont des sources d'élargissement du marché que les pouvoirs publics ne sont pas toujours en mesure d'anticiper.

Du point de vue de l'incitation à développer des produits innovants sur le plan thérapeutique, le processus d'AMM n'est pas sélectif : l'autorisation de commercialisation est accordée à partir du moment où le ratio efficacité/tolérance intrinsèque au médicament est jugé acceptable par les institutions chargées de l'évaluer, indépendamment des traitements existants. L'AMM est une étape technique qui n'est pas ou peu concernée par les politiques de santé publique concernant le médicament et par la maîtrise des dépenses des systèmes d'assurance maladie.

III - LES MODALITÉS DE LA COMMERCIALISATION APRÈS L'AMM : LA POLITIQUE FRANÇAISE

La régulation de l'offre après l'AMM vise, dans les pays industrialisés qui la pratiquent (Europe essentiellement), à répondre à une problématique précise : comment contrôler les dépenses de santé tout en garantissant l'accès aux soins à tous, avec une qualité de soin théoriquement identique entre les milieux socioprofessionnels. Ces dépenses augmentent

régulièrement tous les ans dans les pays industrialisés et le médicament représente la plupart du temps l'évolution la plus forte. L'objectif de la régulation de l'offre du médicament est de déterminer quels médicaments rembourser, à quel prix, à quel taux, et dans quels volumes. Nous allons dans un premier temps analyser la régulation française en la matière.

III.1. Un système de prix administrés assoupli depuis juin 2003

Après l'AMM, le médicament passe en France les étapes de l'admission au remboursement et de la fixation du prix. Un dossier est déposé dans un premier temps auprès de la commission de la transparence, organe dont le secrétariat est assuré par l'AFSSAPS, et dans un deuxième temps auprès du CEPS, organe relevant du Ministère de la Santé⁶³. Leurs rôles sont bien distincts : la première a un rôle d'évaluation du médicament en terme d'apport thérapeutique. Elle émet également un avis sur le remboursement du produit. Le CEPS donne la décision finale sur le prix et le remboursement. Le prix était négocié avec l'entreprise jusqu'en juin 2003 en tenant compte de cette évaluation. Nous verrons quelles sont les toutes nouvelles modalités de fixation des prix. Les rôles de ces deux institutions s'organisent comme suit.

a) Une première évaluation du médicament par la commission de la transparence : le rôle des indicateurs ASMR et SMR

La commission de la transparence est un passage obligé si le laboratoire souhaite que son produit soit inscrit sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. Son secrétariat est assuré par l'AFSSAPS⁶⁴, et plus précisément par un de ses départements : la DEMEIS (Direction des Études Médico-Économiques et de l'Information Scientifique). La commission est placée auprès des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Elle a un rôle⁶⁵ d'évaluation et non de décision. Dans le cas d'une demande de remboursement, elle évalue notamment deux indicateurs : l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) et le SMR (Service Médical Rendu), qui donnent une évaluation de l'intérêt

⁶³ Ce Ministère a pris successivement plusieurs noms et nous l'appellerons Ministère de la Santé

⁶⁴ AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Appelée initialement Agence du Médicament, c'est une structure publique indépendante du ministère, qui a été créée en 1993. Avant 1994, toutes les fonctions de la santé étaient rassemblées au ministère de la Santé, qui comportait trois sous-directions principales : la direction générale de la santé, la direction des hôpitaux et la direction pharmacie-médicaments. C'est cette dernière qui a été détachée pour devenir l'Agence du médicament. Son nom indique qu'elle n'avait en charge que la partie médicament des produits de santé. Elle a changé de nom en 1999 et est devenue l'AFSSAPS. Elle a élargi alors ses compétences aux produits cosmétiques, aux produits dérivés du sang et aux dispositifs médicaux, dont la gestion et le contrôle n'étaient pas encore institués.

⁶⁵ Ce rôle est défini dans les articles R. 163-10 à R. 163-21 du code de la sécurité sociale (Livre I, Titre 6, Chapitre 3, Section 2).

thérapeutique du médicament, le premier étant comparatif et le second intrinsèque bien qu'il intègre la notion de place dans la stratégie thérapeutique. Elle émet également un avis sur l'éventuel admission au remboursement par la sécurité sociale (favorable ou défavorable). Il arrive que des entreprises demandent une évaluation de l'ASMR et du SMR pour un médicament vendu uniquement à l'hôpital afin de pouvoir présenter une évaluation officielle et reconnue de leur produit.

L'ASMR

L'ASMR est une évaluation comparative de l'apport thérapeutique du médicament. C'est un indicateur qualitatif multidimensionnel, qui « note » le médicament sur une échelle de 1 à 6 en fonction de l'amélioration qu'il apporte au regard de l'arsenal thérapeutique existant.

Les niveaux d'ASMR sont les suivants :

- | | |
|-----|---|
| I | Progrès thérapeutique majeur |
| II | Amélioration importante en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables |
| III | Amélioration modérée en terme d'efficacité thérapeutique et/ou de réduction des effets indésirables |
| IV | Amélioration mineure en terme d'acceptabilité, de commodité d'emploi, d'observance. Complément de gamme justifié. |
| V | Absence d'amélioration avec avis favorable à l'inscription au remboursement |
| VI | Avis défavorable à l'inscription au remboursement |

Une ASMR IV correspond assez souvent à des compléments de gamme : nouvelle forme galénique, nouveau dosage, nouveau mode d'administration. Certains apportent une légère amélioration dans la prise en charge. Une ASMR V signifie que le médicament n'apporte aucune amélioration thérapeutique, mais que sa prise en charge est justifiée. Cette classe de médicaments correspond aux produits susceptibles d'entraîner une baisse dans le coût de la prise en charge. Nous nous intéressons dans cette thèse à la sélection, dans les portefeuilles de projets des firmes, de futurs médicaments susceptibles de recevoir une ASMR I à III, qui représentent les innovations au sens thérapeutique du terme.

L'évaluation établit la comparaison du produit avec les produits de référence ayant la même visée thérapeutique. Cet indicateur, qui ne peut être remis en cause par l'entreprise une fois la fiche de transparence publiée, est une des bases de la négociation du prix qui aura lieu lors de la deuxième étape avec le Comité Économique des Produits de Santé⁶⁶.

⁶⁶ Article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale.

Le service médical rendu (SMR) : un indicateur récent

Le décret du 27 octobre 2000 introduit une nouvelle notion dans l'évaluation thérapeutique d'un produit : le service médical rendu (SMR). C'est désormais sur cet indicateur que se base entre autres l'admission au remboursement. Son contenu est défini de la façon suivante : « *Les médicaments sont inscrits sur la liste prévue à l'article L 162-1767 au vu de l'appréciation du service médical rendu qu'ils apportent indication par indication. Cette appréciation prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrits sur la liste.* »⁶⁸.

Les niveaux de SMR sont les suivants :

- Majeur ou important
- Modéré
- Faible
- Insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles pour justifier sa prise en charge.

L'AFSSAPS a établi une liste des éléments retenus pour chacun des critères énoncés dans le décret. Cette liste est disponible en annexe I.

L'indicateur SMR prend en compte la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, autrement dit sa pertinence compte tenu des thérapies existantes. On ne peut en ce sens pas dire que le SMR constitue une évaluation entièrement intrinsèque à la valeur médicale du médicament. Mais il ne s'agit pas non plus d'une évaluation relative dans le sens où il ne s'agit pas de comparer l'apport thérapeutique du produit, mais sa pertinence dans les stratégies thérapeutiques existantes. Par exemple, la n^{ième} statine aura un SMR important, mais un ASMR 5.

Le taux de remboursement reposait auparavant sur la gravité de la pathologie concernée. Le nouveau décret redéfinit les règles et les précise : le nouveau médicament n'est inscrit sur la liste des médicaments remboursables que si le SMR est jugé « suffisant » par la commission de la transparence. Le taux de remboursement quant à lui dépend à la fois de la gravité de la pathologie et du SMR, selon ce qui est présenté dans le tableau suivant :

⁶⁷ Cet article définit la liste des spécialités remboursables par les caisses d'assurance maladie.

⁶⁸ Article R. 163-3 du code de la sécurité sociale (Livres I, Titre 6, Chapitre 3, Section 1).

Correspondance entre niveau de SMR et taux de remboursement

Niveau de SMR / Gravité de l'affection	Affection grave	Affection non grave
Majeur ou important	65%	35%
Modéré ou faible	35%	35%

Source : AFFSAPS

L'introduction de ce nouveau « filtre » montre une exigence accrue des pouvoirs publics sur l'efficacité des nouveaux médicaments proposés par les firmes pharmaceutiques. Il définit de façon plus précise les limites de l'admission au remboursement. Deux critères sont introduits dans les décisions : l'efficacité du médicament et son intérêt pour la santé publique. L'introduction du premier (l'efficacité) répond à un des dysfonctionnements du dispositif : l'admission au remboursement était basé sur la gravité de la pathologie, sans que soit prise en compte l'efficacité *intrinsèque* du produit.

b) Décision finale : le CEPS et la négociation du prix

A la suite de cette évaluation le dossier est examiné par le CEPS, Comité Économique des Produits de Santé, organe du Ministère de la santé, de la famille et des personnes handicapées. Il est composé de représentants de la DGS (Direction générale de la santé), de la DSS (Direction de la sécurité sociale), de la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression de fraudes), de la DGSI (Direction générale des stratégies industrielles) ainsi que d'un représentant des organismes nationaux d'assurance maladie⁶⁹. Le CEPS avalise ou non l'avis de la commission de la transparence sur le remboursement du produit, en fonction du Service Médical Rendu évalué. Il négocie un prix avec le laboratoire pharmaceutique concerné. Il tient compte dans cette démarche principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.⁷⁰ Entrent également en jeu les dépenses de R&D effectuées par l'entreprise. Cette négociation comprend également une dimension politique qu'il est difficile pour nous d'appréhender. Elle a cependant lieu dans un contexte de politique conventionnelle comme expliqué ci-après.

⁶⁹ Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés ; Caisse d'assurance maladie maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles ; Caisse centrale de la mutualité sociale agricole.

⁷⁰ Article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale.

c) L'accord cadre du 19 juillet 1999 : un engagement individuel sur le chiffre d'affaire et le prix

L'accord sectoriel, signé le 19 juillet 1999, entre le CEPS et le Syndicat National de l'industrie pharmaceutique, inscrit la négociation du prix dans le cadre d'une politique conventionnelle qui comporte, par entreprise, un engagement sur l'évolution du chiffre d'affaire industriel remboursable réalisé en officine. Les conventions portent sur la période 1999-2002⁷¹. La plupart des entreprises commercialisant des produits en France ont signé avec le CEPS un accord conventionnel. C'est donc sur ce système que se base essentiellement la régulation de l'offre aujourd'hui.

L'accord conventionnel signé comporte deux modes de régulation :

- Un encadrement du chiffre d'affaire réalisé par entreprise. Chaque firme souhaitant se conventionner s'engage sur l'évolution de son chiffre d'affaire en officine, tel que mesuré par le GERS⁷² remboursable, pour chacune des années couvertes par la convention⁷³. Les conventions fixent également un taux annuel d'évolution du chiffre d'affaires, normalement inférieur au taux d'engagement prévu, au-delà duquel le chiffre d'affaire réalisé par l'entreprise sur des médicament remboursables fait l'objet de remises quantitatives. En cas de dépassement (écart entre le chiffre d'affaire réel et le chiffre d'affaire prévu dans la convention), la remise est égale au plus à la moitié du dépassement constaté. Cet outil permet d'encadrer, entreprise par entreprise, le chiffre d'affaire réalisé en France.
- Un contrôle de l'évolution des ventes par classe thérapeutique, toutes entreprises confondues, qui tient compte des priorités exprimées par le CEPS dans les dépenses de l'assurance maladie. Le CEPS fixe des taux d'évolution par classe pharmaco-

⁷¹ Avant cet accord, les firmes pharmaceutiques étaient redevables de la contribution citée dans la loi de financement de la sécurité sociale 1999, faisant référence à l'ONDAM (objectif national des dépenses de l'assurance maladie) : la clause de sauvegarde. Cette loi fixe le montant de cette contribution en fonction de l'écart entre l'ONDAM fixé et l'ONDAM réel. Depuis, les firmes qui ont signé une convention avec le CEPS dans le cadre de l'accord sectoriel de juillet 1999 ne sont pas redevables de cette contribution. Le CEPS s'engage à ce que les remises dues par les entreprises dans le cadre des conventions signées ne dépassent pas ce qu'elles auraient du payer si elles n'avaient pas signé de convention.

⁷² GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques. Le GERS est un groupement d'intérêt économique (GIE) créé par l'industrie pharmaceutique. Il conçoit et réalise les statistiques de ventes de produits pharmaceutiques pour la France et pour l'exportation.

⁷³ Selon les termes de l'accord sectoriel, « ... Les taux d'évolution figurant sur cet engagement tiennent compte notamment : de la structure du portefeuille de produits de l'entreprise au regard des objectifs poursuivis par les pouvoirs publics ; des produits nouveaux récemment mis sur le marché ou des perspectives d'introduction de produits fortement innovants ; des tendances spontanées d'évolution des parts de marché liées à l'internationalisation croissante du marché des médicaments ; de la nécessité d'aboutir à une évolution des dépenses consacrées aux médicaments par l'assurance maladie obligatoire répondant aux stricts besoins des malades et éliminant les gaspillages et les dépenses non médicalement justifiées. »

thérapeutique afin de rendre compte « des choix relativement aux moyens que les organismes d'assurance maladie obligatoire peuvent consacrer, sous la forme du remboursement aux assurés sociaux, aux diverses catégories de médicaments. »⁷⁴. L'évolution globale des ventes de médicament compte tenu de ces taux doit être égale à l'évolution prévue par l'ONDAM.

Ces taux sont fixés par le CEPS et constituent une forme d'expression des priorités publiques de santé. Un taux d'évolution négatif ou nul signifie que l'État ne souhaite pas voir se développer le marché en question. A l'inverse, un taux d'évolution positif signifie qu'il est favorable aux produits de la classe et au développement du marché. Cette régulation tient compte, quand c'est possible, de priorités de santé publique (par exemple la réduction de l'usage des antibiotiques).

Les remises dues par les entreprises pharmaceutiques sont établies « en fonction de l'évolution des ventes totales dans les diverses catégories de médicaments, au regard des objectifs rendus publics par le comité »⁷⁵ au travers de ces taux d'évolution.

Il s'agit ici d'une régulation des dépenses globales de médicaments par classe pharmacothérapeutique, à laquelle participent toutes les entreprises, indépendamment de l'engagement individuel sur leur chiffre d'affaire.

Les deux mécanismes de régulation se combinent. Quant aux négociations sur le prix des nouveaux médicaments, le CEPS affichait une volonté d'accorder un prix plus élevé aux produits les plus innovants, sans que les modalités de la négociation soient tout à fait explicitées.

d) L'accord cadre du 13 juin 2003 : vers une forme de prix libre pour les produits innovants sur le plan thérapeutique

L'accord-cadre signé le 13 juin 2003 entre l'industrie pharmaceutique et le CEPS rompt de façon marquée avec le politique de négociation de prix menée jusqu'ici. L'accord instaure un système de dépôt de prix pour les produits jugés innovants : les entreprises sont libres de proposer un prix qui ne fera l'objet d'aucune négociation, sauf en cas d'opposition de la part du CEPS. Dans ce dernier cas, la négociation reprendra alors le chemin de la procédure classique. Le dépôt de prix concerne les médicaments ayant obtenu une ASMR I ou II à condition que ces niveaux d'ASMR soient applicables aux indications principales de la spécialité. Il concerne également les produits ayant obtenu une ASMR III, à la condition supplémentaire que leur chiffre d'affaire prévu en troisième année ne dépassent pas 40 millions d'euros.

⁷⁴ Extrait de l'article 10 de l'accord sectoriel signé en juillet 1999 entre le CEPS et le SNIP

⁷⁵ Extrait de l'article 14 de l'accord sectoriel signé en juillet 1999 entre le CEPS et le SNIP

Le système de dépôt de prix a pour avantage d'accélérer le processus de commercialisation ce qui est bénéfique pour les entreprises mais aussi pour les patients qui disposeront plus rapidement des produits innovants. Il permettra également aux entreprises de bénéficier de prix plus élevés dans un pays dont les prix sont bas en comparaison de ses homologues européens. Cette liberté reste toutefois relative d'une part par la possibilité d'opposition du CEPS et d'autre part parce que l'accord prévoit un encadrement de la liberté de prix accordé pour les médicaments innovants : « l'entreprise s'engage à ce que le prix déposé soit cohérent avec les prix acceptés dans les pays suivants : Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni ».

Les autres grandes lignes de l'accord-cadre sont conservées ou peu modifiées, notamment l'encadrement du chiffre d'affaire par entreprise et de l'évolution des ventes par classe pharmaco-thérapeutique. Ce dernier mode de régulation a été aménagé pour que les entreprises qui sont le plus responsables du dépassement du taux d'évolution prévu paient une part plus importante de la remise. Une autre modification significative est que les médicaments orphelins et pédiatriques ne sont pas soumis aux remises par agrégats pharmaco-thérapeutiques, ainsi que les médicaments ayant obtenu une ASMR I et II pendant respectivement les 36 et 24 mois à compter de la commercialisation. Les médicaments d'ASMR III et IV en sont également exonérés de façon partielle (50% et 25% respectivement) pendant les 24 premiers mois de leur commercialisation.

Il est encore trop tôt pour connaître l'impact de ces mesures. Toutefois les entreprises pharmaceutiques en sont globalement satisfaites bien qu'elles aient souhaité bien entendu une liberté totale des prix qui ne leur est pas accordée ici. La question du financement de cette hausse probable des prix se pose, et ce de façon particulièrement cruciale dans le cas de la France pour laquelle le contrôle des volumes reste problématique. Nous avons vu que d'autres postes de dépenses de médicaments sont visés : les génériques. La logique est de réaliser des économies sur ce type de médicaments afin de mieux valoriser l'innovation.

Cette revalorisation par les prix des produits évalués comme innovants peut apparaître comme un signal clair de la part des pouvoirs publics d'une volonté de mieux valoriser l'innovation, mais elle reste problématique dans un contexte où l'offre est très peu régulée. La France risque ainsi de cumuler une hausse des prix et une augmentation des volumes malgré les politiques d'économie visant les génériques. Nous pourrions dire qu'une politique d'incitation à l'innovation par les prix n'est possible en France que si celle-ci devient capable de contrôler les volumes de consommation.

III.2. Les difficultés spécifiques à la politique française

Un certain nombre de problèmes de la politique du médicament ont été soulevés par la Cour des comptes. Nous pouvons distinguer ceux qui révèlent de lacunes législatives permettant

aux entreprises d'adopter des stratégies d'adaptation, non forcément pertinentes vis-à-vis de la santé et ceux qui relèvent de la logique globale des mécanismes de régulation utilisés.

- Un défaut du système français tient au fait que le taux de remboursement d'un médicament dépend de l'indication dans la pathologie la plus grave. Ainsi, il suffit qu'un médicament ait une seule indication dans une pathologie grave pour qu'il soit remboursé à 65%. La stratégie des laboratoires pharmaceutiques est de développer une indication dans une pathologie grave afin d'obtenir un taux de remboursement plus élevé. Le problème est d'autant plus important que le produit peut très bien avoir une efficacité faible dans cette même indication. L'introduction du SMR comme critère de remboursement pourrait diminuer cet effet : il prend en compte l'efficacité du produit dans l'indication. La CNAMTS⁷⁶ suggère quant à elle que le taux de remboursement soit différencié selon les indications, mais c'est une mesure difficile à mettre en œuvre.
- Une critique majeure de la logique conventionnelle est que « la contribution due par l'industrie pharmaceutique, si elle vient en ressource pour l'assurance maladie, ne constitue pas un mécanisme de régulation des dépenses. »⁷⁷. C'est également une critique formulée par l'industrie pharmaceutique, qui reproche à ce mécanisme de ne pas constituer une véritable politique du médicament mais d'être uniquement une mesure comptable, qui ne rend pas compte des priorités de santé que pourrait exprimer l'état. Autre mécanisme de régulation contesté à la fois par la Cour des Comptes et par l'industrie : les baisses de prix. Effectivement, la question se pose, notamment dans les cas où l'origine du dérapage des ventes est lié à un volume de prescription non médicalement justifié. Il s'agit dans ce cas d'un problème de bon usage du médicament. Y remédier par des baisses de prix revient à ne prendre en compte que le problème économique et non pas le problème de santé publique que cela soulève. Cette solution ne répond pas à l'origine du dérapage.

Une des conclusions du rapport de la Cour des Comptes 2001 est la suivante « Le cumul de la faible sélectivité à l'inscription et d'une absence d'obligation de réévaluation périodique et fréquente ne peut que permettre la perpétuation d'une croissance importante de dépenses, sans bénéfice pour la santé publique. ». Ainsi la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale est décidée de façon peu sélective malgré l'existence d'indicateurs tels que l'ASMR et le SMR.

Enfin, une critique générale et récurrente concerne la logique globale de la politique de maîtrise des dépenses dans le domaine du médicament en particulier et de la santé en général : les mesures envisagées agissent essentiellement sur l'offre, très peu sur la demande, c'est à

⁷⁶ CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

⁷⁷ Cour des Comptes, 2001

dire sur les médecins et les patients. Or l'importance des volumes de ventes est une des raisons majeures de la difficulté à maîtriser les dépenses de santé en France. Des réflexions commencent à naître sur le moyen de sensibiliser les médecins et les patients à ces questions mais la marge de manœuvre reste encore relativement faible aujourd'hui.

Les conséquences d'une politique d'incitation à l'innovation par les prix telle qu'elle est proposée aujourd'hui dans l'accord-cadre signé en juin 2003 peuvent être mitigées dans ce contexte bien que cette politique constitue une clarification certaine des préférences publiques.

IV - RÉGULATION DE L'OFFRE, RÉGULATION DE LA DEMANDE : DES MÉCANISMES COMPLÉMENTAIRES DANS LA MAÎTRISE DES DÉPENSES DE SANTÉ

Si l'étape « technique » du processus de commercialisation, l'AMM, est aujourd'hui en phase de standardisation internationale, les modalités de la commercialisation (prix, remboursement, distribution, prescription) sont toujours dépendantes du système de régulation du pays. Après avoir décrit relativement précisément le système français, nous avons choisi de décrire succinctement les modes de régulation du marché du médicaments dans 3 autres pays : les USA, le Royaume-Uni et l'Allemagne. Avec la France, ces pays représentent les quatre systèmes types des pays développés. Les outils utilisés sont différents, même s'ils ont un objectif commun : mettre à la disposition des patients les innovations thérapeutiques à un moindre coût. Deux voies sont empruntées pour cela, conjointement ou non selon les cas : la régulation de l'offre et la régulation de la demande. Nous chercherons à faire ressortir l'effet de ces politiques sur la stratégie des firmes pharmaceutiques dans leurs choix de R&D et dans la commercialisation des médicaments.

IV.1. USA : un système basé sur la concurrence et la liberté des prix pour les médicaments

Les USA représentent le régime de liberté intégrale des prix. Dans un contexte de prise en charge des soins très différent, la liberté des prix pour les médicaments prévalait également en Allemagne jusqu'en 1989 et aux Pays-Bas jusqu'en 1991. Aux USA, il faut relier cette liberté au système de prise en charge des soins dans ce pays : l'assurance santé est majoritairement privée et pluraliste. Seuls les personnes âgées et les indigents ont droit à une assurance publique : Medicare et Medicaid. L'assurance n'est pas obligatoire et 30 millions de personnes ne sont pas couvertes par une assurance maladie. Les autres s'assurent auprès des Health Maintenance Organizations (HMO), organisations privées à but lucratif ou non lucratif. Ces HMO sont en concurrence entre elles quant à la constitution de leur « clientèle ».

Le rôle régulateur de l'État est bien plus faible que dans les autres pays développés (Europe, Japon) et se limite principalement à ce qui concerne le médicament jusqu'à l'obtention de l'AMM. Après l'AMM, l'État intervient peu en dehors de la pharmacovigilance, du contrôle de la qualité de fabrication et de la publicité. Son domaine d'intervention se cantonne à la gestion du fonds Medicare, Medicaid relevant de la responsabilité des États.

Il est toutefois important de souligner que jusqu'en 1992 avait lieu une évaluation de type ASMR pour les médicaments déposant un dossier pour le NDA (AMM). 1A correspondait à « important therapeutic gain » (16% des dépôts), 1B à Modest Therapeutic Gain (31%) et 1C Little or No Therapeutic Gain (53%). Ce système a été stoppé en 1992, sous la pression de l'industrie pharmaceutique selon un rapport de Public Citizen (2001), organisation à but non lucratif représentant l'intérêt des consommateurs et détracteurs de l'industrie pharmaceutique. Aujourd'hui, les médicaments sont simplement classés en deux catégories : les médicaments qui obtiennent un droit de priorité dans l'analyse du dossier d'AMM et les autres. Ce classement est beaucoup moins sélectif au regard d'un critère représentant l'apport thérapeutique des produits nouveaux.

a) Medicare

Medicare est un système d'assurance publique, créé au milieu des années 60, qui est destiné aux personnes âgées. Cette tranche de population a des besoins en soins médicaux supérieurs à la moyenne. Medicare représente 20% des dépenses de santé du pays et 12% du budget fédéral.

D'un côté la maîtrise des dépenses du système devient une préoccupation majeure étant donné les estimations de croissance future de ces dépenses. D'un autre le système est incomplet : il couvre mal les dépenses de médicaments et les pathologies de long-cours. Les discussions actuelles sur la réforme du système reflètent bien le conflit entre ces deux manques (Cutler, 2000 ; McCellan, 2000).

Depuis juillet 2001, la Maison Blanche tente de mettre en place un programme permettant aux personnes âgées d'obtenir des médicaments à prix réduits : il prévoit l'achat en gros des médicaments. La pression monte vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques. Ils sont ainsi de plus en plus nombreux à proposer des baisses de prix.

b) Modes de négociation des organismes d'assurance privée

Les laboratoires pharmaceutiques négocient séparément auprès de chacun des HMO les prix de leurs médicaments soit directement, soit par l'intermédiaire d'organisations agissant comme intermédiaires : les Pharmaceutical Benefit Management Organizations. Cette

négociation prend en compte le caractère innovant des nouveaux produits et le champ libre est laissé aux entreprises pour les innovations majeures.

Par ailleurs, les HMO exercent également un contrôle fort auprès des médecins avec lesquels ils contractent et organisations de soins diverses. Ce mode d'organisation ne s'est pas montré efficace pour maîtriser les dépenses de santé. Les dépenses de médicaments en particulier ont un taux de croissance élevé par rapport à celui des pays européens : selon les chiffres d'IMS Health⁷⁸, l'augmentation des ventes en pharmacies entre août 2001 et juillet 2002 était de 15% pour les USA, contre 8% pour les 5 plus grands marchés du médicament européens (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie et Espagne). Cet écart est du même ordre de grandeur pour 2000-2001.

c) Impact de la politique du médicament américaine sur la stratégie des firmes

Même si l'on exclue le problème majeur de l'accès aux soins pour tous, le système fonctionne mal aux USA et semble peu efficace pour la régulation des dépenses de santé.

A contrario, l'industrie pharmaceutique a une liberté dans la commercialisation de ses produits bien supérieure à celle dont elle dispose en Europe. Les prix des médicaments innovants sont plus élevés qu'en Europe. Par contre, le système des génériques fonctionne bien et les ventes, et donc les coûts que représentent les médicaments princeps, chutent parfois rapidement et de façon importante à la tombée du brevet dans le domaine public.

Le marché américain avait environ la même valeur que le marché européen au début des années 90, alors qu'il fait aujourd'hui le double, ce que Gambardella & al. (2000) expliquent par une croissance de la demande due à la restructuration de la demande pharmaceutique et du système de soin.

La responsabilité du contrôle des prescriptions incombe aux HMO, qui utilisent plusieurs méthodes : les « formularies » sont une liste restreinte de médicaments admis au remboursement, les pratiques de prescription font l'objet d'un suivi individualisé, la distribution se fait par comprimé, chaque patient recevant exactement la quantité prescrite, les HMO édictent des règles de bonne pratique. Il n'y a pas de politique fédérale de régulation de la demande.

La taille du marché américain et la liberté des prix pour les médicaments sous brevets a sans nul doute un impact positif sur la santé financière de l'industrie pharmaceutique américaine et son potentiel innovateur. Mais le compromis entre la santé de l'industrie et la santé de la population n'est pas réalisé.

⁷⁸ Disponibles sur <http://open.imshealth.com>

IV.2. L'Allemagne et les prix de référence : la régulation de la demande induit la régulation de l'offre

La régulation allemande se comprend dans son ensemble : il y a une interdépendance forte entre régulation de l'offre et régulation de la demande, comme nous allons le voir. Nous nous plaçons ici dans le cadre des médicaments remboursables. L'Allemagne fonctionne par l'intermédiaire de listes négatives : sont remboursables les médicaments qui ne sont inscrits sur aucune des liste négatives existantes.

a) Régulation de la demande : un contrôle des prescriptions qui fonctionne

La régulation en Allemagne utilise pour une large part le levier de la demande. Elle s'est modifiée entre 1989 et aujourd'hui, pour répondre aux insuffisances du système.

En ce qui concerne la régulation de la demande des patients, il existe un système de co-paiement pour les médicaments : les patients doivent payer un forfait variable selon la taille du conditionnement, mais indépendant du prix du médicament. L'assurance complémentaire n'existe pas en Allemagne, mais il y a des conditions d'exemption en fonction de conditions socioprofessionnelles (âge, revenu...).

En ce qui concerne la régulation de la demande induite par les médecins, la réforme de Seehofer en 1992-1993 (Gesundheits-Reform-Gesetz 1992-1993) met en place une enveloppe globale opposable : un plafond est fixé pour les dépenses de produits pharmaceutiques remboursées par l'assurance maladie et les sanctions financières sont payées par l'industrie pharmaceutique ainsi que par les associations de médecins à hauteur maximale de 280 millions de DM. Ce système a difficilement fonctionné : les médecins ne savent pas situer leurs pratiques par rapport objectifs de l'enveloppe globale. En 1997, la solution de l'enveloppe individuelle (par médecin) remplace l'enveloppe globale. Quelque soit le système, la pression mise sur les prescripteurs, donc sur la demande est réelle. Le système a fait ses preuves dans la maîtrise des dépenses de santé. Les médecins ont réduit d'environ 10% leurs prescriptions (chiffres de 1993) et les génériques ont pris des parts de marché significatives⁷⁹. Ces mesures constituent de véritables incitations pour les médecins à prescrire plus de génériques et moins de médicaments à l'efficacité incertaine⁸⁰.

Nous allons maintenant voir comment le bon fonctionnement de la régulation de la demande a un impact sur la régulation de l'offre, en infléchissant la stratégie des firmes dans la commercialisation de leurs produits.

⁷⁹ Busse & Howorth, 1999

⁸⁰ Lecomte et Paris, 1998

b) Régulation de l'offre : le système du prix de référence

Il n'y a pas en Allemagne de mécanisme institutionnel visant directement la régulation de l'offre, mais l'alliance entre le système des prix de référence et un bon contrôle des prescriptions permet d'agir de manière efficace sur celle-ci. Avant la réforme du GRG - Gesundheits-Reform-Gesetz - en 1989, les prix étaient libres. Le GRG met en place les prix de référence.

Ce système fixe pour certains regroupements de médicaments un prix dit « de référence ». C'est sur la base de ce prix que s'effectue le remboursement des produits. L'écart entre le prix fixé par le laboratoire et le prix de référence est payé par le patient. Ce mode de régulation intervient uniquement pour les médicaments dont le brevet est tombé dans le domaine public et à partir du moment où des équivalents thérapeutiques (génériques) sont disponibles.

L'association centrale des fonds d'assurance maladie définit le prix qu'elle est prête à rembourser pour les médicaments en question : c'est le prix de référence. Le niveau de ces prix est revu annuellement. Son calcul est quelque peu compliqué, mais le prix retenu est en général du même ordre de grandeur que les prix des génériques.

En 1997, le volume des ventes concernées par le système du prix de référence représentait 60% des dépenses de médicament pour l'assurance maladie, GKV (Gesetzliche Krankenversicherung)⁸¹. Le système a plutôt bien fonctionné : les entreprises sont incitées à baisser leur prix au niveau du prix de référence, sous peine de perdre des parts de marché. C'est la bonne régulation de l'offre qui fait l'équilibre du système : la demande (aussi bien patients que prescripteurs) est sensible à l'écart entre le prix de référence, prix remboursé, et le prix de vente effectif. En effet les patients paient entièrement la différence puisque les assurances complémentaire n'existent pas en Allemagne, et les médecins sont incités à prescrire les médicaments les moins chers.

Quant aux *médicaments sous brevets*, le système de prix de référence ne s'applique pas et les entreprises sont libres dans leur stratégie de fixation du prix. La baisse des prix engendrée par les spécialités s'inscrivant dans le système des prix de référence a conduit les entreprises à augmenter les prix des produits non soumis au mécanisme. Ainsi, l'impact économique de la politique sur les coûts a été très modéré, même si il est réel et observable.

c) Impact de la politique du médicament allemande sur la stratégie des firmes

La majeure partie des réformes du système de soin a abouti sur des effets, certes faibles, mais visibles sur la maîtrise des dépenses médicaments.

Plus spécifiquement, la politique du médicament porte la liberté d'action des laboratoires pharmaceutiques sur le marché des médicaments sous brevet, et en particulier sur ceux qui

⁸¹ Rosian, Habl & Vogler, 1998

présentent une innovation thérapeutique. C'est sur ce seul registre que les laboratoires peuvent construire une stratégie de prix indépendante. On peut en effet supposer que, du fait d'une bonne régulation de la demande, les médicaments sous brevet qui n'apportent pas d'amélioration thérapeutique visible peuvent difficilement prétendre à des prix bien supérieurs à ceux qui ont une action équivalente et qui se situent dans le système de prix de référence. Il y a donc une sorte de régulation indirecte des prix pour ce type de médicaments. On peut ainsi considérer l'ensemble du dispositif comme une incitation à l'innovation. L'exemple allemand montre une voie possible pour allier incitation indirecte à l'innovation et maîtrise des dépenses.

IV.3. Royaume-Uni : le contrôle des profits

La politique du médicament au Royaume-Uni s'inscrit dans un contexte où les services de santé sont quasi-entièrement financés par l'État par l'intermédiaire de l'impôt. Le patient n'avance pas les frais des soins. L'institution en charge de la santé, le *National Health Service* (NHS), a été créé en 1948 et garantit l'égalité des soins pour les habitants du pays.

Le Royaume-Uni fonctionne également par l'intermédiaire d'une liste négative, la *Selected List Scheme* (SLS), qui définit les médicaments non remboursables depuis 1985. Les autres sont par défaut remboursables par le NHS.

a) Régulation de la demande

Du côté de la régulation de la demande des patients, le Royaume-Uni utilise comme en Allemagne un système de forfait, indépendant du prix du médicament. Si en Allemagne ce forfait est variable, il est fixe au Royaume-Uni et se monte aujourd'hui à environ £6 par ligne de prescription. Ce montant peut paraître élevé, mais il existe des conditions d'exemptions (en fonction de l'âge, du revenu...) assez larges : elles concernent environ un patient sur deux et représente 88% des lignes d'ordonnance⁸². Il semble que le système co-paiement en place fonctionne pour les personnes qui ne sont pas exemptées.

La régulation de la demande côté médecins est, comme en Allemagne, très développée au Royaume-Uni bien que l'instrumentation utilisée soit très différente. Depuis 1989 a été mis en place un contrôle des prescriptions qui repose sur la transmission d'informations⁸³ : le médecin déclare ses actes et le système lui renvoie des statistiques, ce qui lui permet de

⁸² Lecomte & Paris, 1998

⁸³ Ce système d'information se nomme le PACT Prescribing Analysis & Cost Information System (1988)

comparer son comportement médical avec un profil type, correspondant à sa zone géographique et à la structure d'âge de sa clientèle. Les médecins disposent également d'informations relatives à la sécurité, l'efficacité et au prix des médicaments⁸⁴, ce qui fait un contrepoids à la promotion des laboratoires pharmaceutiques⁸⁵. En 1990 sont introduits les budgets de prescriptions pour les médecins : chaque médecin dispose d'un budget de produits pharmaceutiques fixé individuellement. En cas de dépassement de plus de 25%, le médecin est invité à un entretien avec le DoH, où sont discutées les possibilités de limiter la prescription.

Même s'il n'y a pas d'incitation réelle du patient ou du médecin à « consommer » moins, il semble que le système ait permis la sensibilisation des médecins aux coûts, et notamment à l'intérêt de prescrire des génériques, ce qui est un des objectifs du NHS⁸⁶. La pénétration des génériques est très importante au Royaume-Uni.

Un autre système de régulation de la demande a été mis en place au Royaume-Uni : le GP fundholding, GP pour General Practitioner (médecin généraliste). Il s'agit d'un regroupement de médecins généralistes, qui fonctionnent comme des mini-HMO (Health Maintenance Organization). Ils sont en charge de l'achat pour leurs patients d'un certain nombre de services hospitaliers. Les ressources financières leurs sont données en fonction de la population et des services ainsi définis, et ils doivent les gérer. Ce système a débuté en 1990. En 1995, 40% des médecins généralistes faisaient partie de ce système. Les études effectuées ont montré qu'au début de la mise en place du système, les coûts par patient étaient moins élevés chez les médecins fonctionnant sous fundholding que chez les autres. Il semble que ce soit une utilisation accrue des génériques qui explique cette différence. Mais aujourd'hui, la différence entre les deux types de médecins généralistes n'est plus mesurable. Le Royaume-Uni est un pays où la demande est relativement bien contrôlée. Si le marché croît en valeur, il croît faiblement en volume⁸⁷ en comparaison de pays comme la France, l'Italie ou les USA.

b) Le contrôle des profits

Depuis 1957, les profits des firmes pharmaceutiques sont régulés par l'intermédiaire de négociations avec le NHS, à travers le *Pharmaceutical Price Regulation Scheme* (PPRS). Jusqu'en 1993, les firmes pouvaient librement fixer leur prix à condition de rester dans les conditions de l'accord du PPRS. Le nouvel accord PPRS pour la période 1993-1998 établit que le retour sur investissement des ventes globales de l'entreprise ne peut pas dépasser un

⁸⁴ Des études coût-efficacité sont menées par le NHS.

⁸⁵ Une information aussi développée sur les médicaments n'existe pas en France mais un projet est en cours d'élaboration.

⁸⁶ Fattore, 1999

⁸⁷ Eco Santé OCDE, 1999

taux situé entre 17% et 21%. Le taux est fixé par entreprise et dépend des investissements en R&D de la firme, de sa contribution à l'économie du pays, ainsi que l'impact du portefeuille de produits sur la santé et les comptes du NHS. Ce nouvel accord contient également une régulation des prix pour les produits de marque déjà commercialisés, pour quatre ans : 2,5% de réduction pour la première année du nouveau PPRS, puis un gel pour les trois années suivantes. Par contre, pour les nouveaux produits, la firme reste libre de fixer son prix, à partir du moment où elle respecte le PPRS.

Si la firme dépasse la marge de profit fixée contractuellement avec le NHS, elle est tenue soit de reverser l'excès au NHS, soit de baisser ses prix. Il existe une marge de tolérance si l'entreprise prouve que les dépassements sont dus à l'introduction de nouveaux produits.

Compte tenu du mode de régulation, le système ne prend pas en compte la valeur thérapeutique des nouveaux médicaments introduits, contrairement au système français.

Les OTC (Over The Counter, médicaments vendus sans ordonnance) et les génériques ne sont pas régulés dans le cadre du PPRS. Mais les prix des génériques remboursables sont fixés par une autorité référant au NHS.

c) Impact de la politique du médicament britannique sur la stratégie des firmes

Les temps d'enregistrement au Royaume-Uni sont les plus courts d'Europe : le prix n'a pas à être fixé par avance avec les autorités de tutelle pour que le produit puisse être commercialisé car il n'intervient pas de façon directe dans les négociations. C'est une des raisons pour lesquelles le Royaume-Uni fait partie des pays européens dans lesquels les laboratoires pharmaceutiques commercialisent en priorité leurs produits.

Au niveau de la consommation de médicaments, le Royaume-Uni se situe dans la moyenne des pays de l'Union Européenne. Cependant, la part des dépenses pharmaceutiques dans les dépenses de santé est plus élevée que dans la moyenne des pays de l'Union Européenne, essentiellement en raison de prix élevés⁸⁸. Mais le volume est bien contrôlé.

Le système repose essentiellement sur une bonne régulation de la demande. La mode de régulation de l'offre donne une liberté importante aux entreprises qui ont une visibilité assez bonne de la politique du NHS car elle reste relativement stable. Cependant, la prise en compte d'un critère de santé publique est faible dans ce processus. Celui-ci reste finalement peu sélectif vis-à-vis du caractère innovant ou non des molécules nouvelles sur le plan thérapeutique. Le système constitue ainsi une incitation finalement assez floue à l'innovation bien que l'industrie pharmaceutique anglaise soit très dynamique et productrice d'innovation. Toutefois, selon une étude américaine de MedPAC⁸⁹ (2003), les recommandations aux

⁸⁸ Fattore, 1999

⁸⁹ MedPAC : Medicare Payment Advisory Commission (USA)

médecins effectuées par le NHS ont un effet sélectif indirect, en tout cas sur le mode de commercialisation choisi par l'entreprise, qui doit être adapté à ces recommandations. Le levier de la sélectivité ne porte ainsi pas sur la régulation de l'offre mais sur la régulation de la demande par une meilleure information des prescripteurs.

IV.4. Retour sur le système français

La politique du médicament en France s'inscrit dans un contexte de sécurité sociale obligatoire. La quasi-totalité de la population française est couverte par l'assurance maladie. Celle-ci est financée par les cotisations assises sur la masse salariale (en majorité encore aujourd'hui)⁹⁰. C'est la sécurité sociale qui prend en charge les soins médicaux, à l'exception du ticket modérateur qui est pris en charge par une mutuelle pour la plupart des foyers.

L'essentiel de la politique française repose sur la régulation de l'offre telle que nous l'avons décrite : un double système de négociations autour du prix et du chiffre d'affaire, avec un nouveau dispositif, le dépôt de prix, qui accorde une plus grande liberté aux entreprises dans la fixation du prix pour les produits jugés innovants.

La faiblesse reconnue du système français est un manque de régulation de la demande : les volumes de vente sont par conséquent élevés. Les politiques d'incitation au développement des génériques et la mise en place récente d'un tarif forfaitaire de responsabilité sont cependant des tentatives qui vont dans cette direction.

Impact de la politique française du médicament sur la stratégie des firmes

La France fait partie des pays à prix bas. Les industriels doivent mener des négociations longues et n'obtiennent en général pas le prix qu'ils demandent, comparativement à des pays à prix libre. La difficulté de la France réside dans le problème du contrôle des volumes. Le système de contrôle des prix français tel qu'il existait jusqu'en juin 2003 a été très vivement critiqué par l'industrie pharmaceutique, qui y voyait une entrave à une rémunération correcte de l'innovation. Pourtant, l'importance relative du marché français du médicament, pays reconnu comme gros consommateur de médicaments, apparaît comme une compensation aux prix bas accordés jusqu'à aujourd'hui.

La nouvelle politique annoncée et avalisée dans l'accord-cadre de juin 2003 apparaît cependant comme une volonté de mieux valoriser l'innovation. Nous avons cependant vu que

⁹⁰ Les autres sources de financement de la sécurité sociale sont les taxes fiscales, la contribution sociale généralisée (CSG) assise sur l'ensemble des revenus d'activité, de remplacement et du patrimoine instituée par la loi du 22 juillet 1993, la contribution sociale de solidarité à la charge des entreprises, contribution au remboursement de la dette sociale (CRDS) instituée par l'ordonnance du 24 janvier 1996.

les conséquences pouvaient être mitigées dans un contexte où la demande est très peu régulée bien que des tentatives soient en cours dans ce sens.

IV.5. La question des génériques

Le brevet confère au médicament princeps une exclusivité commerciale sur une certaine période. Lorsqu'il tombe dans le domaine public, la concurrence est ouverte et les génériques viennent concurrencer le médicament de marque. Mais la pénétration des génériques restait faible. Il y a plusieurs raisons à cela :

- Une faible sensibilité des médecins au prix des produits prescrits.
- Les entreprises pharmaceutiques commercialisant les médicaments de marque ont à leur disposition un arsenal marketing leur permettant de s'assurer la fidélité de médecins à leurs produits⁹¹. Les vendeurs de génériques n'ont pas les moyens financiers nécessaires à la visite médicale auprès des médecins. Ils ne font pas de publicité.
- Les génériques étaient tenus de fournir les mêmes preuves de l'efficacité et sécurité de leurs médicaments : autrement dit, ils dupliquaient des essais longs et coûteux déjà effectués par le princeps. Ces essais constituaient une barrière à l'entrée importante⁹¹.

a) La législation

Les différentes législations se rejoignent dans leurs principes généraux. Nous voyons deux types de mécanismes ayant pour objectif de développer le marché des génériques :

- Le premier type de mesures vise à permettre la pénétration des génériques sur le plan de la demande et plus précisément de l'acte d'achat. Le droit de substitution accordé aux pharmaciens est un des outils utilisés. Son objectif est de réguler la demande, afin de favoriser le transfert d'achat du princeps vers le générique. Il a été mis en place dans quasiment tous les pays développés⁹². Il donne le droit au pharmacien de remplacer le princeps éventuellement prescrit par son générique, sauf contre-indication du médecin. Autre méthode de régulation mise en place : la prescription en DCI qui donne au médecin le droit de noter sur l'ordonnance le nom du principe actif et non le nom de marque d'un médicament particulier. C'est ensuite le pharmacien qui fait le choix. Cet arsenal de mesures est accompagné d'incitatifs pour les pharmaciens à transférer la vente vers les génériques : les marges accordées aux pharmaciens sont modifiées de telle sorte qu'ils aient intérêt à vendre les génériques. A l'incitation des pharmaciens à réaliser la

⁹¹ Morton, 2000

⁹² Il y a une importante disparité dans le droit de substitution entre les pays : pour exemple il a été accordé aux USA au début des années 70 et en France depuis 1999 seulement.

substitution s'ajoute des mesures visant directement les médecins : l'Allemagne et le Royaume-Uni ont mené des politiques d'incitation à prescrire des génériques.

- Le deuxième type de mesures a pour objectif de limiter la barrière à l'entrée pour les entreprises de génériques. Depuis 1984 aux USA (Waxman-Hatch Act) et depuis 1996 en Europe, les entreprises de génériques ont le droit d'effectuer les essais avant l'expiration du brevet. Ceci permet que des génériques soient commercialisés le lendemain de l'expiration du brevet. De plus, ces mêmes législation ne demandent plus la duplication des essais cliniques demandées à tout nouveau médicament. Elles exigent seulement la démonstration de la bio-équivalence entre le générique et le princeps, ce qui réduit largement le coût d'entrée sur le marché.

b) Impact sur la pénétration des génériques

La législation américaine est la plus ancienne. Une littérature abondante étudie son impact sur la pénétration des génériques sur le marché américain. Elle s'accorde unanimement à dire que le Waxman-Hatch Act de 1984 a démontré son efficacité. La part de marché globale des génériques était de 10% dans les années 80 et est de 40% au milieu des années 90⁹³. Grabowski & Vernon (1996) montrent que les médicaments dont le brevet est tombé depuis 1991 subissent une chute de leurs ventes de 50% pendant les premiers mois seulement de la concurrence des génériques. Hudson (2000) évalue la chute des ventes après un an à 70%. Les produits les plus rentables -taille de marché plus importante- sont le plus sujets à la concurrence des génériques⁹⁴.

Quant aux prix, Grabowski & Vernon (1996) montrent que les médicaments génériques des produits dont le brevet est tombé en 1993 ont baissé leurs prix de 54% par rapport au princeps.

L'impact est sans appel : l'expiration du brevet signifie chute des ventes pour le laboratoire pharmaceutique concerné.

En Europe les effets sont moins importants et très disparates⁹⁵. Des pays comme l'Angleterre et l'Allemagne ont un taux de pénétration des génériques important. D'autres comme l'Italie ou la France ont un taux de pénétration plus faible : leur législation est plus récente et n'a pas encore fait ses preuves. En France cependant, la part de marché des génériques est en train de croître de façon significative, suite aux accords récents revalorisant les honoraires des médecins généralistes. Quant à l'Allemagne, le système de prix de référence, s'il résout le problème financier en basant le remboursement sur le prix du générique, ne permet pas un

⁹³ Grabowski & Vernon, 1996

⁹⁴ Hudson, 2000 ; Morton 2000

⁹⁵ Gambardella & al. 2000

véritable développement du marché des génériques car les entreprises ont choisi d'aligner le prix de leur princeps sur le prix de référence. Leur pénétration reste cependant plus de quatre fois supérieure à celle de la France. Soulignons que la France est en train de mettre en place une nouvelle politique du générique par l'instauration d'un tarif forfaitaire de responsabilité (TFR) dont le principe s'inspire du prix de référence allemand. Mais seuls sont concernés les médicaments dont la pénétration des génériques se situe entre 10% et 45% du marché, laissant ainsi les incitations précédentes s'appliquer dans les cas où l'objectif de pénétration est considéré comme atteint (taux de pénétration > 45%) et dans les cas où l'offre de génériques est trop peu étoffée pour permettre la substitution. Pour les groupes de génériques passants sous TFR, l'écart de prix entre le médicament acheté et le TFR est payé par le patient. C'est un système mixte. Il est difficile de prévoir les résultats que pourra donner cette politique mais les entreprises de génériques apparaissent relativement critiques car elles craignent que ces mesures ne compromettent finalement leur développement, à l'image de ce qui a pu se produire en Allemagne.

Hudson (2000) montre que la chute des ventes d'un médicament princeps un an après la fin du brevet se situe entre 93% et 98% au Royaume-Uni et en Allemagne. Il explique ces chiffres très élevés par une croissance de la taille du marché avec l'arrivée de la concurrence des génériques. Il apparaît ainsi que les entreprises pharmaceutiques sont moins soumises en Europe à la concurrence des génériques. Dans ce même article, Hudson énonce la notion de valeur du brevet après expiration. Elle est importante en Europe et faible aux USA.

Conclusion

Au bilan, si la pénétration est moins importante en Europe, les pouvoirs publics de ces pays adoptent aujourd'hui des mesures pour y remédier. Les USA également tentent encore d'accroître la part de marché des génériques : la FDA a lancé en 2002 une campagne en faveur des médicaments génériques (Scrip n°2781 – sept 2002). En France, les ventes de génériques décollent : en septembre 2002, 10 % des boîtes vendues en officine étaient des génériques, soit, en valeur, 5,3 % du marché du médicament remboursable contre 3 % l'année précédente (Les Échos – 8 novembre 2002).

Les entreprises pharmaceutiques doivent aujourd'hui anticiper une concurrence croissante des génériques, d'autant plus que le marché américain constitue le potentiel commercial le plus fort. Le développement de cette concurrence constitue une forme d'incitation indirecte mais elle est à double tranchant : d'un côté il limite les rentes de l'industrie intensive en R&D (chute des ventes), d'un autre il l'oblige à commercialiser des médicaments nouveaux pour faire face à la réduction des cash-flows que cela implique. Cette incitation serait de toute façon non sélective vis-à-vis du caractère innovant ou non des produits nouveaux. Rappelons que l'objectif premier des politiques de développement des génériques est de réduire les coûts pour les systèmes d'assurance maladie.

IV.6. Des préoccupations proches et des réponses hétérogènes

Le système américain est très déséquilibré en faveur de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci est d'ailleurs en très bonne santé dans ce pays. Elle est pourtant critiquée également aujourd'hui pour proposer trop peu de médicaments innovants. Le système permet de rentabiliser des médicaments princeps peu innovants comme les me-too ce qui défavorise le développement de produits plus innovants. Le système n'est pas du tout sélectif du point de vue du caractère innovant des nouveaux médicaments, en dehors des règles du marché classiques (les vides thérapeutiques dont la population est solvable permettent une rente plus importante qu'un me-too en moyenne⁹⁶).

En Allemagne, c'est essentiellement la demande qui est régulée, mais le système a une influence directe et reconnue sur les stratégies des firmes et donc sur l'offre : baisse des prix à partir du moment où le brevet tombe dans le domaine public, médicaments innovants (sous brevet) reconnus comme bien valorisés par les entreprises pharmaceutiques, qui concentrent leur action sur ces produits. Au Royaume-Uni, la régulation vise à la fois la demande et l'offre : le système des budgets de prescription individuels, les GP fundholding du côté de la demande, et le PPRS pour l'offre.

Dans ces deux pays, il n'y a cependant pas véritablement de discrimination selon le caractère innovant du produit, au sens thérapeutique du terme, dans la régulation de la commercialisation. Il y a cependant un effet indirect par la régulation de la demande comme nous l'avons souligné.

En France, la demande est très peu régulée, par contre l'offre l'est largement. La nouvelle politique introduit une distinction dans la valorisation par les prix des produits les plus innovants (ASMR I, II, et III).

Dans l'ensemble, les politiques menées dans le domaine du médicament sont peu sélectives vis-à-vis du caractère innovant sur le plan thérapeutique des produits commercialisés. Seule la France fait exception mais sa politique ne peut pas constituer à elle seule une incitation à l'innovation pour deux raisons : il est trop tôt pour savoir comment se déroulera la nouvelle politique menée sur le plan opérationnel ; le marché français est trop petit pour infléchir de façon marquée les décisions des firmes pharmaceutiques dont le marché est international. Les laboratoires français pourraient cependant être influencés par cette politique.

⁹⁶ Achilladelis, 2001

CONCLUSION DU CHAPITRE II

1. Modes d'expression des préférences publiques

Comment les différents éléments de régulation que nous avons mis en évidence constituent-ils des signaux sur les préférences publiques et influencent-ils les choix de R&D des entreprises privées ? Nous mettons en évidence deux mécanismes distincts : le premier repose sur une expression directe de ces préférences ; le second repose sur l'observation des décisions publiques et l'extrapolation par l'industrie à ses projets en développement. Il s'agit d'une expression indirecte des préférences publiques.

Les modes d'expression directe des préférences publiques dans le domaine du médicament

En France, l'accord conventionnel État/Industrie établit des taux d'évolution des dépenses de médicaments par classe pharmaco-thérapeutique. Il s'agit d'un premier signal donné aux entreprises sur certaines des priorités de l'État.

Par ailleurs, jusqu'à aujourd'hui, les orientations affichées du CEPS, organe effectuant la négociation de prix avec les entreprises, visaient à laisser aux entreprises des prix plus élevés pour les médicaments jugés comme innovants sur le plan thérapeutique. C'est une autre forme de signal, qui lie la valeur thérapeutique d'un produit à un élément de sa valeur commerciale : le prix. Le récent accord signé entre l'industrie pharmaceutique et le CEPS renforce ce signal en accordant une liberté de prix, certes encadrée, pour les produits les plus innovants.

Soulignons la particularité de pathologies comme le SIDA ou le cancer, qui, parce qu'il y a eu un lobbying important de la part de groupes de pression comme les associations de malades, sont devenues ouvertement des priorités de l'État.

En Allemagne, le système du prix de référence permet de déduire quelles sont les priorités de l'État par gamme thérapeutique. Nous avons vu que le système, parce qu'il est lié à une bonne régulation de la demande, permet aux entreprises de bien valoriser essentiellement leurs produits innovants, bien que la législation ne présente pas de distinction directe entre produits de type me-too et produits très innovants sur le plan thérapeutique.

Quant au Royaume-Uni, le système d'encadrement du chiffre d'affaire ne prévoit pas la prise en compte des préférences publiques, même si elles sont certainement comprises dans les négociations avec les entreprises. L'expression des préférences publiques passe par contre par l'information régulière dispensée auprès des médecins, et qui rendent compte de la position de l'État sur l'intérêt d'un médicament.

Ainsi, la France d'un côté, l'Allemagne et le Royaume-Uni de l'autre, mobilisent deux voies distinctes dans l'expression de leurs préférences concernant les médicaments nouveaux :

- la France valorise de façon différente les produits commercialisés en utilisant le levier du prix, selon un critère d'évaluation de l'apport thérapeutique des produits.
- L'Allemagne et le Royaume-Uni n'ont pas de système analogue de valorisation de l'innovation. Ils utilisent le levier de la demande en incitant les médecins à prescrire les médicaments en fonction de leur valeur thérapeutique, les voies employées par l'un et l'autre étant différentes.

Ainsi il semble que ce soit le système français qui établisse, en théorie, le lien le plus direct entre valeur de l'innovation et sa valorisation par la fixation du prix. Cependant, l'ancien système fonctionnait mal : les volumes peu régulés font déraiser le système dans son ensemble. La politique française apparaissait comme peu stable et essentiellement comptable. Les prix, même ceux des médicaments innovants, restaient finalement bas en comparaison de leurs homologues allemands ou anglais, les industriels reportant leur stratégie de commercialisation sur les volumes de vente. Le signal était finalement noyé. La nouvelle politique peut constituer un signal fort en faveur de l'innovation mais nous avons souligné les risques qu'elle contient dans un contexte de volumes de consommation mal maîtrisés.

En parallèle de ces informations propres au champ du médicament, l'État français affiche des priorités générales de santé publique par l'annonce des champs thérapeutiques sur lesquels il souhaite développer son action. Ces priorités concernent indirectement le médicament et les besoins médicaux éventuels que contiennent ces pathologies. On constate que les laboratoires pharmaceutiques sont vigilants vis-à-vis de ce type d'information. Un rapport⁹⁷ réalisé par le SNIP⁹⁸ et le LIR⁹⁹ montre que les entreprises pharmaceutiques cherchent à montrer leur intérêt pour les priorités de santé publique en réalisant des études sur les besoins médicaux de certaines pathologies. Début 2003, le Ministère de la Santé annonçait une liste de priorités, consultables sur son site Internet¹⁰⁰. A chaque pathologie ou problème de santé publique sont attachées des actions publiques visant à améliorer à terme la prise en charge. Pour exemple, la stratégie d'action pour la maladie d'Alzheimer est la suivante :

« La stratégie d'action doit viser à :

- Structurer l'égalité géographique et financière d'accès à un diagnostic de qualité
- Améliorer le dépistage et le traitement des troubles psychiatriques
- Prévenir le risque cardio-vasculaire

⁹⁷ Toully, Fernandez, Chicoye & Piard, 2001. Titre : « Evaluation des besoins médicaux en France à 18 pathologies majeures. »

⁹⁸ SNIP : Syndicat Nationale de l'industrie pharmaceutique, renommé récemment LEEM : Les entreprises du médicament.

⁹⁹ LIR : Laboratoires internationaux de recherche, association internationale de laboratoires pharmaceutiques.

¹⁰⁰ Site Internet du Ministère de la Santé : www.sante.gouv.fr

- Améliorer l'accès et la qualité de la prise en charge globale des personnes malades
- Améliorer la qualité de prise en charge par les structures d'hébergement des personnes dépendantes
- Aider, soutenir et informer l'entourage

Cette action doit être prolongée par une incitation à la recherche d'interventions de prévention. » (source : www.sante.gouv.fr)

Les préférences publiques déduites des choix antérieurs sur les médicaments existants

Nous avons souligné que les décisions qui ont cours dans le processus de commercialisation (AMM, prix, marges, remboursement) sont prises tout à fait en aval du processus de développement : il existe très peu de concertation entre pouvoirs publics et industrie avant la fin du développement d'un médicament. C'est particulièrement vrai en Europe où l'étape de l'IND¹⁰¹ américain n'existe pas. Pour les anticiper, les laboratoires pharmaceutiques se basent sur l'observation des décisions prises sur les médicaments déjà commercialisés, qu'il s'agisse de l'AMM et de l'acceptabilité du ratio efficacité/tolérance, ou de la fixation des prix, marges, et modes de remboursement. Il ne s'agit pas d'un signal volontaire mais de l'analyse par les entreprises des décisions prises ex-post pour les médicaments déjà commercialisés.

- Lors du processus d'AMM, les entreprises doivent évaluer si le ratio efficacité / risque de leur produit sera ou non accepté par les pouvoirs publics. En l'absence le plus souvent de critères affichés, les entreprises s'appuient sur les décisions antérieures (avis négatifs ou positifs dans la délivrance des AMM).
- Lorsqu'une entreprise évalue le prix auquel son médicament pourrait être commercialisé, elle analyse les prix qui ont été pratiqués par des médicaments correspondant à la même visée thérapeutique, ou approchante et évalue son prix en fonction de l'avantage (thérapeutique ou économique) de son propre produit. Il en va de même pour l'anticipation du taux de remboursement.

Avec ce type de fonctionnement, les entreprises mettent du temps avant de pouvoir observer et s'ajuster avec retard à des changements de politiques. Par ailleurs, l'anticipation s'avère difficile pour les produits ne disposant pas de comparateurs, et c'est la politique de valorisation de l'innovation qui intervient.

¹⁰¹ Pour rappel, la FDA a établi une étape institutionnelle obligatoire au passage à l'étude chez l'homme d'un nouveau principe actif : c'est l'IND (Investigal new drug review process).

2. Quelles lacunes ?

L'expression des préférences publique reste ambiguë dans le domaine du médicament pour plusieurs raisons.

1. Nous avons vu que les pouvoirs publics en France affichent des priorités de santé publique, auxquelles sont attachées des actions de l'État. Nous avons analysé quelques-uns des 100 thèmes détaillés par le Ministère de la Santé et nous constatons que les actions envisagées ne concernent pas les besoins de thérapies nouvelles. Les leviers d'action sont essentiellement :

- la prévention par une meilleure information sur les modes de vie ou le traitement
- l'analyse des facteurs de risque, des modes de vie
- des études à effectuer sur la prise en charge des pathologies

On trouve dans ces priorités des thèmes tels que le tabagisme, l'obésité, la grippe, la précarité, le handicap ou la santé périnatale. La maladie d'Alzheimer en fait également partie mais aucune des actions envisagées dans cette pathologie ne concerne le soutien à l'innovation dans ce secteur qui est pourtant loin d'être couvert de façon satisfaisante. Ainsi, l'objectif de cet affichage concerne finalement peu la recherche de thérapies nouvelles mais plutôt une volonté d'améliorer la prise en charge existante. De plus, bien qu'il représente une réelle expression des priorités publiques, il concerne cependant un grand nombre de champs thérapeutiques et s'avère finalement trop large pour être une expression claire des préférences publiques. Il paraît difficile de hiérarchiser les pathologies concernées dans la mesure où toutes sont importantes. Ce mode d'expression des préférences publiques restera donc toujours flou en ce qui concerne une orientation des choix de projets des firmes.

2. C'est par l'observation des pratiques que les industriels décryptent et anticipent les choix publics sur leurs médicaments potentiels : nous avons vu que l'admission au remboursement et la fixation du prix n'étaient envisagés qu'à la fin du processus de développement. Ceci pose question pour les médicaments radicalement innovants pour lesquels les firmes ne disposent pas de comparateurs. Les différents systèmes (américains et européens) laissent pourtant une marge de manœuvre plus importante aux entreprises pour les médicaments radicalement innovants comme nous l'avons vu. Cependant, les laboratoires pharmaceutiques éprouvent des difficultés réelles à évaluer l'ordre de grandeur du prix futur¹⁰², en particulier dans un contexte de maîtrise des dépenses et d'ambiguïté de l'objectif public que cela implique (incitation à l'innovation et maîtrise des coûts). Nous faisons ainsi le constat que les signaux, directs ou indirects, quand ils existent, fournissent essentiellement de l'information sur des domaines thérapeutiques pour lesquels existent déjà des solutions médicamenteuses. Ainsi,

¹⁰² Source : entretiens menés auprès de l'industrie (méthodologie présentée au chapitre 4)

très peu d'information est disponible avant la commercialisation, quant aux souhaits publics, sur les domaines thérapeutiques moins explorés.

3. Le lien est finalement tenu entre le caractère innovant du produit et sa prise en charge. Tous les produits ayant démontré une efficacité sont aujourd'hui admis au remboursement : le processus d'admission est peu sélectif. Les produits me-too sont admis à un taux de remboursement identique et conservent un prix attractif pour les entreprises, analogue à celui de ses « homologues ». Le rapport de la Cour des Comptes française en 1999 exprime clairement le problème : « Les difficultés auxquelles se trouve confrontée la commission de la transparence est lié à l'absence d'orientations claires en matière d'admission au remboursement ». Le manque de réflexion sur l'intérêt en santé des produits et le lien entre cet intérêt et les conditions de commercialisation est une lacune des systèmes de soin des pays industrialisés en général.

L'étude plus précise du cas de la France nous permet de mettre en évidence une des raisons de cette difficulté¹⁰³ : les États ont ici deux missions qui sont imbriquées et peuvent s'avérer contradictoires : veiller sur le bon état de santé de la population et garantir pour tous l'accès aux nouveaux traitements d'une part, et garantir la bonne santé de l'industrie, de l'innovation et de l'emploi dans le pays d'autre part. Les deux missions sont largement interdépendantes et cette imbrication des objectifs conduit à ce que l'assurance maladie paie pour un objectif qui n'est pas le sien. L'industrie pharmaceutique et les organismes d'assurance maladie en France réclament d'ailleurs une meilleure explicitation de la logique de remboursement des nouveaux médicaments.

Par ailleurs, nous avons vu que les modes de régulation des quatre pays analysés utilisent des outils différents et l'expression des préférences publiques passe par des voies hétérogènes. Une autre difficulté dans l'expression des préférences publiques est qu'il existe plusieurs États, qui peuvent avoir des priorités différentes. La réflexion sur l'intérêt de santé publique des médicaments n'a pas aujourd'hui dimension internationale : il n'existe pas aujourd'hui de capacité d'expertise post-AMM indépendante sur le plan européen.

Au bilan, du point de vue de l'incitation à développer davantage de médicaments innovants, les systèmes actuels prévoient une différenciation entre produits peu innovants et produits innovants. Mais il s'avère que dans les faits le système est peu sélectif : les produits peu innovants sont pris en charge à des prix qui restent attractifs, bien que les prix concédés soient inférieurs à ceux des produits innovants. Bien que les produits les plus innovants obtiennent des prix plus élevés, le système actuel établit une différenciation faible ou tout du moins insuffisante dans le traitement des produits nouveaux.

¹⁰³ Cour des comptes, 1999

3. Des États qui connaissent peu le fonctionnement de l'industrie

Par ailleurs, les États connaissent peu le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique, ses stratégies de développement et de commercialisation. Ils n'ont par exemple pas accès aux bases de données d'IMS Health sur les prix des différentes spécialités dans les différents pays : seuls les industriels ont le droit de les acheter. Ainsi, les négociations États / Industrie en Europe, qui se basent souvent sur des comparaisons de prix avec les autres pays¹⁰⁴, se font sur des chiffres donnés par l'industrie, qui ne prennent pas en compte les différences entre les systèmes qui peuvent rendre des prix non comparables.

Ceci montre le manque d'expertise publique en la matière. Par ailleurs, le rapport de Public Citizen (2001) dénonce la difficulté de l'administration américaine à effectuer des enquêtes sur la R&D pharmaceutique et l'opposition des firmes pharmaceutiques à cet égard. La nature privative de l'information qu'ils détiennent leur donne ce droit.

Il faudrait ainsi construire un système d'information qui prenne en compte les informations disponibles dans les différentes institutions étatiques (les prix par exemple), ainsi que les informations disponibles dans la littérature scientifique ou la presse spécialisée qui donnent des informations sur le fonctionnement de l'industrie pharmaceutique. Ceci permettrait de diminuer l'asymétrie d'information qui existe entre les États et l'industrie pharmaceutique, qui s'octroie par cet intermédiaire une marge de manœuvre importante. Nous discuterons de ce point au chapitre 6.

¹⁰⁴ En particulier en France et en Italie.

CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE

Le tableau suivant présente un bilan des actions publiques et de leur effet, direct ou indirect, sur les choix des firmes aux différentes étapes qui conduisent un médicament de la découverte à la commercialisation.

Tableau 1 : Les outils publics de régulation du marché du médicament et leur action sur les étapes du développement d'un médicament

Mesures	Recherche	Développement	Commercialisation	Champ thérapeutique d'application
Recherche publique	Action directe	Non	Non	Ceux dans lesquels investit la recherche publique et connexes
Brevet	Oui	Oui	Oui	Tous
Crédit impôt recherche	Oui	Oui	Non	Tous
Loi sur les médicaments orphelins	Oui mais peu au niveau de la recherche privée	Oui	Oui	Maladies rares
Loi sur les médicaments pédiatriques	Non	Oui mais à la fin seulement	Oui	Médicaments pédiatriques
AMM	Non	Norme	Norme	Tous
ASMR, avis transparence	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Action directe	Tous
Convention CEPS (Taux d'évolution / classe thérapeutique)	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Action directe	Description par domaine thérapeutique
Fixation prix France	oui	oui	Action directe	Médicaments innovants
Prix de référence (Allemagne)	effet indirect	effet indirect	Action directe	Description par domaine thérapeutique
Encadrement profit Royaume-Uni	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Anticipation quand c'est possible ⁽¹⁾	Action directe	Description par domaine thérapeutique

- (1) Le terme « quand c'est possible » fait référence au fait que la mesure (ou mode de régulation) concerne uniquement les médicaments existants, et que donc, pour les médicaments nouveaux qui concernent des champs thérapeutiques moins bien documentés, l'anticipation peut s'avérer difficile.

En ce qui concerne les outils dont l'objectif direct est l'incitation à l'innovation, nous constatons que le brevet ou le crédit d'impôt recherche sont des outils non spécifiques au secteur du médicament, en dehors de leur utilisation dans les lois sur les médicaments orphelins et pédiatriques. Ils n'opèrent donc pas de différenciation dans les choix des firmes au sein de leurs portefeuilles de projets, entre les médicaments potentiellement innovants et ceux qui présente un apport thérapeutique et scientifique mineur. En revanche, la recherche publique est quant à elle un outil d'orientation du choix des firmes. Quant à la régulation de la commercialisation, nous avons vu que son objectif principal est le contrôle des dépenses de santé dans un contexte où l'accès aux soins à tous doit être préservé. Cette régulation a cependant un impact sur les choix de R&D puisque nous avons montré que les différents

systèmes cherchent à valoriser les produits les plus innovants. Mais cette valorisation apparaît comme insuffisante et finalement peu sélective car tous les nouveaux médicaments sont au bilan pris en charge à des prix attractifs malgré une prime à l'innovation réelle.

Au bilan, l'essentiel des actions publiques se concentre :

- soit sur les phases amont du processus de recherche et développement : c'est la recherche publique qui est utilisée comme base de connaissance par l'industrie pharmaceutique. Bien que les champs de recherche des sphères publiques et privées ne se recouvrent pas, les découvertes faites sont applicables à des domaines connexes que l'industrie peut exploiter pour les domaines thérapeutiques qui l'intéressent.
- Soit sur les phases aval, après le développement : c'est l'arsenal mobilisé par les pouvoirs publics pour réguler la commercialisation. Les pouvoirs publics connaissent de façon incomplète la manière dont s'effectue la R&D privée et des décisions qui lui sont attachées.

Ainsi le processus de choix des laboratoires pharmaceutiques reste entièrement géré par les entreprises elles-mêmes. Les pouvoirs publics n'interviennent directement que pour le contrôle de la sécurité des personnes pendant les essais cliniques, et indirectement par les mécanismes d'incitations et les signaux que nous avons décrits ; nous avons vu que les moyens qu'ils mobilisent pour inciter les firmes à développer davantage de produits innovants étaient finalement peu satisfaisants.

Ces observations nous conduisent à nous poser la question de la façon dont passe le processus d'innovation pharmaceutique privé dont l'objectif final est de répondre aux exigences des actionnaires. L'objectif de la thèse est de proposer des incitations publiques qui permettent d'orienter davantage le choix des firmes vers les projets les plus innovants. Cependant l'industrie a des contraintes de rentabilité qui pèsent sur sa capacité d'investissement, et peut-être n'est-il pas possible de l'inciter davantage à faire des choix dans le sens de la santé publique. Ainsi nous allons dans un premier temps analyser dans quel contexte concurrentiel évolue cette industrie (chapitre 3). Ensuite nous expliciterons le processus de R&D et les logiques sous-jacentes qui le caractérisent (chapitre 4).

PARTIE II

UNE ANALYSE DU PROCESSUS DE CHOIX DE R&D DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

CHAPITRE 3 : LE CONTEXTE CONCURRENTIEL DE LA R&D PHARMACEUTIQUE

INTRODUCTION

L'industrie du médicament est une industrie R&D intensive. La mise au point d'un nouveau médicament, de la découverte à la commercialisation, est inscrite dans un processus de recherche et développement comprenant des étapes qui lui sont propres : découverte, essais chez l'animal, essais chez l'homme sain, essais chez l'homme malade. Les acteurs impliqués sont multiples : entreprises pharmaceutiques aux compétences diverses et pointues, centres hospitaliers universitaires, organisations privées de recherche clinique, que l'on nomme CRO pour Clinical Research Organizations.

Cette R&D s'effectue dans le mouvement global d'internationalisation et de durcissement des conditions de la concurrence. Cette concurrence amène la course à l'innovation, l'enjeu étant d'être parmi les premiers sur un marché nouveau, et de réduire la durée de développement. A contrario, l'industrie pharmaceutique bénéficie ces dernières décennies d'un marché global en extension permanente.

Ces éléments contextuels conditionnent la façon dont sont effectués les choix de projets en développement.

I - UNE DESCRIPTION DU PROCESSUS DE R&D PHARMACEUTIQUE

L'objectif du processus de R&D est de mettre en évidence des molécules qui soient potentiellement efficaces sur une pathologie donnée, et de tester l'efficacité de ces molécules au regard de leurs effets secondaires.

1.1. Les grandes étapes de l'histoire d'un médicament : de la découverte à la commercialisation

a) La recherche exploratoire : la sélection des molécules candidat-médicament

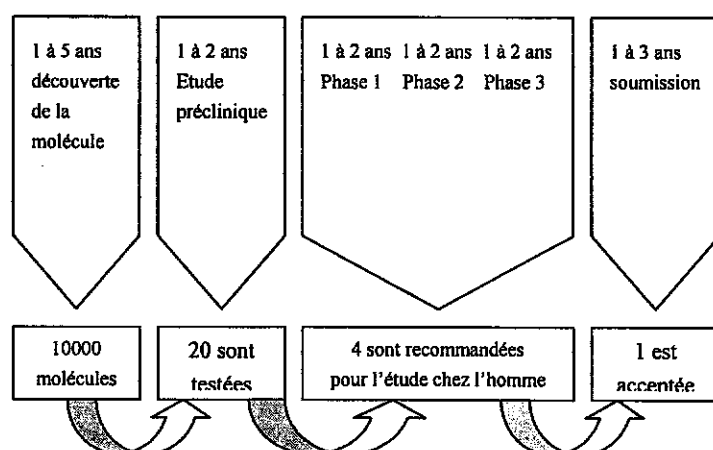
La première étape de la découverte consiste à explorer, dans le domaine thérapeutique qui intéresse l'entreprise, toutes les connaissances existantes qui proviennent de la recherche publique ou du travail de la recherche privée interne. Différentes pistes vont ainsi être exploitées. Au départ, 10 000 molécules sont testées. Les techniques de sélection sont

multiples. La méthode classique, le screening ou criblage est encore aujourd'hui majoritairement utilisée. Le criblage à haut débit est une technologie nouvelle qui permet d'en augmenter le rendement, car il teste plus rapidement un très grand nombre de molécules. Mais le principe est le même que le criblage classique.

Des technologies nouvelles ont fait évoluer la recherche pharmaceutique : elles ont permis la mise en évidence d'un plus grand nombre de cibles thérapeutiques et la synthèse d'un très grand nombre de molécules (biotechnologies, screening à haut débit, chimie combinatoire¹).

La période de recherche dure entre 1 et 5 ans et permet de mettre en évidence des produits aux propriétés intéressantes du point de vue de la santé. Sur les 10 000 molécules testées initialement, seulement entre 20 et 30 d'entre elles seront sélectionnées comme médicament potentiel et candidates aux essais précliniques. Ce choix constitue une première grande étape de la décision. Les connaissances acquises à ce stade sur le produit présentent une très forte incertitude, en terme de cible thérapeutique, de toxicité, d'efficacité, bref en terme de définition du futur médicament.

Pour les molécules ainsi identifiées et sélectionnées, le parcours est encore long, car chacune doit faire preuve de son efficacité et de son innocuité avant d'être mise sur le marché. Chacune d'entre elles subit quatre phases de tests, dont la réglementation stricte a été fixée par les organismes tels que les agences du médicament européennes ou la FDA américaine. Un grand nombre d'entre elles voit son développement interrompu : sur les 20-30 sélectionnées comme intéressantes, seules 4 passeront les essais précliniques sur les animaux, pour finir par une seule qui sera mise sur le marché du médicament. Chaque phase de test (il y en a quatre) peut représenter une durée de 1 à 2 ans, durée qui croît souvent avec le degré d'innovation du mécanisme d'action testé.



Source :
Juès (1998)

¹ Pour plus de détails sur les nouvelles technologies de la recherche pharmaceutique et les changements auxquelles elles ont donné lieu, voir l'annexe 2.

b) Les essais précliniques : le modèle animal comme passage obligé de la recherche pharmaceutique

La première phase de tests exigée par les pouvoirs publics est celle des essais précliniques. Elle consiste à effectuer des tests *in vitro* (sur des tissus organiques) et *in vivo* sur les animaux. Les résultats doivent permettre de garantir la sécurité pour le passage chez l'homme (tests de toxicologie - toxicité aiguë et toxicité chronique, tératogenèse pour les risques de cancer etc.).

Un deuxième objectif de cette phase est d'effectuer une première évaluation de l'action que pourra avoir le produit dans l'organisme humain. Des modèles animaux sont montés pour tenter d'évaluer le potentiel clinique du projet : par exemple le pigeon permet d'étudier les digitaliques alors que le rat est habituellement retenu pour établir des ulcères expérimentaux². Ils sont basés sur des expériences passées et établissent des comparaisons entre le comportement de l'organisme humain et celui de l'organisme animal.

Soulignons que ces modèles sont fondés sur une base de connaissances acquises par l'expérience. Pour certaines pathologies ou certains mécanismes d'action, aucun modèle animal représentatif n'a pu être mis en évidence. Pour les produits particulièrement innovants, le modèle reste à élaborer. Se pose dans les deux cas le problème de la reproductibilité du modèle animal au modèle humain. Si toutes les précautions sont aujourd'hui prises quant à la sécurité du passage aux tests sur l'homme, l'incertitude sur l'action thérapeutique du médicament dans l'organisme humain reste très forte à ce stade.

c) Les essais cliniques de phase I : tests de toxicité et analyse du devenir du produit dans le corps humain

Si le produit testé a garanti sa sécurité et si le laboratoire le juge suffisamment "intéressant" pour continuer à le développer, il passe à l'étape suivante : les essais cliniques de phase I. Il s'agit de tests de tolérance (toxicité entre autres) sur l'homme sain. Pour que la sécurité soit assurée, les premiers tests sont effectués en administrant des doses très inférieures à la dose efficace et non toxique expérimentale du modèle animal. L'objectif est de déterminer le profil dose / effets secondaires, ainsi que le devenir du produit dans l'organisme : le produit atteint-il la cible thérapeutique prévue par le modèle animal, et à quel taux ? Comment s'effectue l'élimination du produit, à quelle rapidité ? A la fin de cette phase, l'incertitude demeure élevée. Les tests sont caractérisés par un échantillon de petite taille de patients, et n'assure donc pas une validation fiable des résultats.

Les instances habilitées contrôlent les résultats de ces tests, dont elles ont fixé les limites par des guidelines. En France, la sécurité est contrôlée par les CCPPRB (Comités de Contrôle de

² Juès, 1998

Protection des Personnes pour la Recherche Biologique), établis par la loi Huriet (1988). Ce contrôle est effectué tout au long du développement.

d) Essais cliniques de phase II : une première évaluation de l'efficacité chez l'homme

Les essais cliniques sur des personnes malades (phase II) nécessitent une expérimentation plus poussée. Ils peuvent être découpés en deux phases (non forcément différenciées suivant les laboratoires) : la phase A est de nature exploratoire et vise à cerner l'efficacité du produit chez l'homme ; la phase B permet d'affiner les indications, notamment sur les doses. Ces études s'appellent « études de choix de dose », ou « dose ranging ». Des hypothèses plus fiables sont faites sur l'action du médicament, toujours en terme d'efficacité et de toxicité. Il s'agit ici encore d'essais de petite taille. Il reste donc à vérifier ces hypothèses, et à faire la preuve de l'efficacité et de l'innocuité du produit pour l'homologation auprès des instances concernées.

e) Essais cliniques de phase III : une démonstration à grande échelle de l'efficacité et des effets secondaires supposés de la molécule

C'est le rôle de la phase III, qui est effectuée à grande échelle. La méthodologie des essais randomisés est mise en œuvre. Pour ces essais, le projet doit être entièrement verrouillé afin de fournir une démonstration scientifique de l'efficacité. L'indication thérapeutique est choisie, du moins celle qui fera l'objet de la première autorisation de mise sur le marché (d'autres peuvent être développées par la suite).

Du fait de la grande taille des essais, les implications financières du passage phase II - phase III sont très élevées. Il existe d'ailleurs peu d'échecs en cours de phase III, car les laboratoires essaient autant que possible, de minimiser ce risque. L'objectif, nous l'avons dit, est de vérifier les hypothèses de la phase II. Elles peuvent se vérifier de manière juste, pessimiste ou optimiste. Le risque se traduit donc moins en terme d'échec qu'en terme d'adéquation entre les hypothèses de la phase II et les résultats de la phase III, ce qui peut modifier la rentabilité espérée du projet.

Cette phase débouche (ou non si le médicament n'est pas jugé satisfaisant) sur une A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché), délivrée par les instances publiques habilitées.

f) Le choix des paramètres des essais et leur degré de preuve

Le contenu des essais permet au laboratoire de montrer ce qu'il espère être la plus value thérapeutique de son produit : choix du médicament comparateur (s'il y en a), choix des paramètres de mesure de l'efficacité, dont dépendent les résultats médicaux. Prenons l'exemple d'un projet que l'on teste pour un traitement contre l'ostéoporose. Faut-il mesurer

son efficacité par la densité minérale osseuse ou la fréquence de la survenue des fractures ? Les agences mettent à la disposition des laboratoires pharmaceutiques leur expertise et proposent un service de conseil sur la définition du protocole d'essais et de ses paramètres, même si ces démarches sont plus ou moins instituées selon les pays (instituées aux USA, et plus informelles en Europe, où le laboratoire doit avoir une démarche volontaire). Dans le cas de pathologies ou produits connus, il existe des guidelines qui permettent de répondre rapidement à ces questions, et auxquelles les laboratoires pharmaceutiques doivent se plier. Dans le cas de produits innovants, une réflexion est menée avec les instances réglementaires et les experts nécessaires, sur le nouveau produit. Le laboratoire peut cependant choisir de ne pas suivre les conseils des instances : il peut par exemple souhaiter démontrer une plu value thérapeutique dans une autre direction. Si ce choix est risqué, le produit est quoiqu'il en soit admis si la preuve de résultats solides est apportée.

Les entreprises pharmaceutiques appellent "end point" le paramètre de mesure choisi pour montrer l'efficacité du produit (par exemple le taux de cholestérol, la densité minérale osseuse, la chute du taux de mortalité, la prolongation de la vie...). Il existe trois types d'"end point", qui représentent trois niveaux de preuves.

1. Il y a les résultats cliniques directement visés. On parle de « clinical end point » Par exemple, dans le cas d'un risque d'amputation, l'objectif serait d'évaluer le taux de réduction des amputations que permet le produit. Dans le cas des accidents vasculaires cérébraux, l'objectif serait d'en réduire le nombre dans une population à risque.
2. L'« end point » peut être de diminuer les signes cliniques de la pathologie visée. Dans le cas de l'ulcère du pied, la perte de sensibilité est un signe clinique qui prédit un risque d'amputation. Une part de l'information est perdue.
3. Enfin il existe un troisième niveau de preuve appelé « surrogate end point », qui est représenté par une mesure physiologique, par exemple, le taux de cholestérol, la densité minérale osseuse. On perd encore un degré dans la fiabilité de l'information. Cette fiabilité dépend fortement du lien qui a pu être établi entre cette mesure physiologique et les conséquences cliniques que le traitement cherche à soigner ou prévenir. Par exemple, il est démontré médicalement que le cholestérol a un impact sur le risque cardio-vasculaire. Mais le lien entre indicateur et pathologie n'est pas toujours solidement établi.

Le premier type d'« end point » présente un degré de preuve beaucoup plus solide que le deuxième, et plus encore que le troisième. Par contre, la classification est inversée quand il s'agit de faisabilité des essais. Dans de nombreux cas, l'utilisation du clinical end point demande des essais beaucoup plus longs (dans les pathologies à évolution lente par exemple). Une mesure physiologique évolue beaucoup plus rapidement que la maladie elle-même. La réduction du risque d'accidents cardio-vasculaires est beaucoup plus difficile et longue à démontrer que la diminution du taux de cholestérol.

Les pouvoirs publics ont une préférence pour le « clinical end point ». Pour certaines pathologies pour lesquelles quelques essais cliniques ont déjà été effectués, il existe des guidelines conçues par les instances publiques, en concertation avec les laboratoires pharmaceutiques. Pour les autres pathologies, ce sont les entreprises qui choisissent les « end point » de leurs essais. Dans les maladies graves sans traitement satisfaisant, les pouvoirs publics se satisfont cependant d'un surrogate end point, même si le lien est peu établi avec la pathologie, car il s'agit d'un espoir thérapeutique. C'est la pratique médicale courante qui pourra permettre d'évaluer l'efficacité réelle du traitement.

1.2. Les essais cliniques : quels acteurs, quels relations ?

a) Quel est le rôle des essais cliniques ?

Les essais cliniques peuvent être effectués par l'industrie pour faire la démonstration de l'efficacité et la sécurité d'un produit, et par les institutions publiques (à l'initiative des Centres Hospitaliers Universitaires, des pouvoirs publics, de la CNAMTS pour la France par exemple) pour évaluer telle ou telle action de soin. Ce sont les premiers qui nous intéressent. Ils se découpent eux-mêmes en deux types d'essais :

- ceux qui sont nécessaires à la constitution du dossier d'autorisation de mise sur le marché (essais précliniques, et cliniques de phase I, II et III),
- ceux que l'on peut qualifier « d'essais marketing »³, qui sont effectués dans les différents pays où l'entreprise souhaite commercialiser son produit, afin, selon l'industrie, de répondre aux interrogations du corps médical. L'industrie reproche aux responsables des guidelines pour la constitution des dossiers d'AMM d'être parfois loin de la réalité médicale et des attentes des médecins, ce qui les oblige à effectuer des essais supplémentaires coûteux. D'un autre côté, ces essais sont un moyen de communication important. Ils permettent une meilleure reconnaissance locale de la compétence scientifique de l'entreprise de la part du corps médical, ainsi qu'un accès plus direct aux prescripteurs centraux que sont les chefs de service hospitaliers.

Les essais sont la clé du succès d'un médicament. Pour l'industrie, leur objectif premier est de faire la démonstration scientifique de l'efficacité et de la sécurité du produit. Bien entendu, les résultats de ces essais ont un impact direct sur rentabilité future du produit, qui croît avec l'efficacité et la sécurité comparatives démontrées.

Historiquement, nous l'avons vu, l'obligation pour l'industrie d'effectuer des essais cliniques selon un certain nombre de règles (essais précliniques, essais de phase I, II et III, présentant chacun une finalité et une méthodologie propre) a été mise en place par les pouvoirs publics

³ Dalgarrondo, 2000

afin de garantir à la fois la sécurité aux personnes intégrées aux essais, et également de l'intégrité scientifique des performances cliniques des nouveaux médicaments.

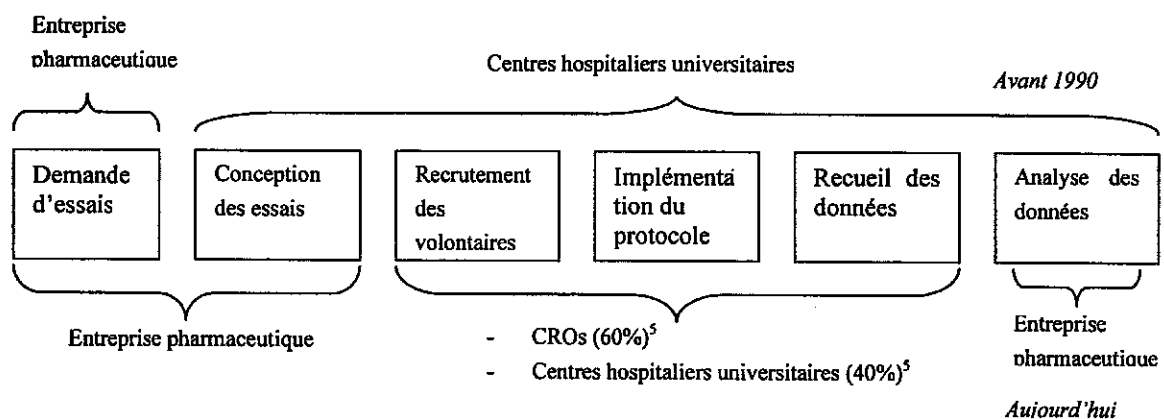
Les résultats des essais sont rendus publics par l'intermédiaire de publications dans des colloques ou dans des revues médicales.

b) Les acteurs impliqués dans la réalisation des essais : une évolution du domaine universitaire vers les réseaux privés

Les essais cliniques ne peuvent s'effectuer dans le cadre seul de l'entreprise, puisqu'ils impliquent le recrutement de personnes volontaires pour les essais et un encadrement par un personnel soignant compétant. Les essais s'effectuent donc dans des structures de soins comme les centres hospitaliers universitaires.

Jusqu'à récemment, l'industrie avait besoin des médecins universitaires pour effectuer leurs essais : ils n'avaient pas l'expertise interne nécessaire pour concevoir les essais. Les centres médicaux universitaires permettaient d'avoir accès aux personnes volontaires pour les essais. De plus, les entreprises avaient besoin du prestige que représentent les publications effectuées par les pontes reconnus du domaine thérapeutique concerné⁴.

Depuis le début des années 1990 cette dépendance a changé : l'industrie a embauché des médecins compétents dans la conception des essais et dans l'interprétation des données obtenues. De plus, les groupements de médecins aux USA et en Angleterre ont fourni une nouvelle source de recrutement des volontaires pour les essais. L'un des reproches faits par l'industrie au milieu universitaire est la lenteur de la mise en place des essais, le temps étant un élément extrêmement important pour cette industrie.



Ainsi, au cours des années 1990, l'industrie pharmaceutique s'est de plus en plus tournée vers deux nouveaux acteurs pour la réalisation de ses essais cliniques : les « Clinical Research Organizations » (CROs) et les « Site Management Organizations » (SMOs) qui se voient

⁴ Bodenheimer, 2000

chargées d'une partie du déroulement des essais thérapeutiques, les SMO étant spécialisées dans le recrutement des patients volontaires pour les essais. Il s'agit d'organisations privées à but lucratif. Pour donner la mesure de cette évolution voici quelques chiffres : 80% de l'argent investi par l'industrie dans les essais cliniques allaient aux centres médicaux académiques en 1991, contre 40% en 1998, avec donc 60% de part de marché pour les CROs⁵. Aujourd'hui, CROs et centres universitaires sont en compétition sur la ressource financière que représente l'industrie pharmaceutique. La dépendance vis-à-vis de celle-ci s'en trouve donc augmentée.

Bodenheimer (2000) décrit bien les relations entre acteurs dans le déroulement des essais cliniques tel qu'il se passe aujourd'hui. Les grandes entreprises pharmaceutiques effectuent en interne la conception des essais et l'analyse des données et externalisent auprès des CROs et des SMOs le recrutement des patients, l'implémentation des essais et l'envoi des données au sponsor. Les entreprises plus petites délèguent l'ensemble de ces tâches aux CROs. Les CROs peuvent utiliser les hôpitaux universitaires ou des regroupements de médecins pour le recrutement des patients.

c) Une remise en cause de l'intégrité scientifique des essais cliniques

Cette nouvelle organisation des rôles et des relations de dépendance entre les acteurs dans le déroulement des essais cliniques a semble-t-il entraîné une remise en cause de l'intégrité scientifique des résultats de ces essais, accusés d'être faussés par des conflits d'intérêts grandissants. Une série d'articles a été publiée ces deux dernières années dans de grandes revues médicales⁶, visant à dénoncer l'influence grandissante de l'industrie privée sur le déroulement des essais et l'exploitation de leurs résultats.

Une publication parlante : l'article paru dans 13 journaux médicaux internationaux, écrit par les éditeurs de ces mêmes journaux⁷. Ils dénoncent l'utilisation commerciale des essais thérapeutiques et la mise en péril de l'objectivité des publications scientifiques. Les 13 journaux proposent une charte afin de limiter et de clarifier les conflits d'intérêts dans la publication des résultats.

« If clinical trials become a commercial venture in which self-interest overrules public interest and desire overrules sciences, then the social contract which allows research on human subjects in return for medical advances is broken »⁸.

L'enjeu est grand car les essais thérapeutiques représentent la base de la décision médicale. Leur légitimité se trouve remise en cause à partir du moment où leur intégrité scientifique n'est plus garantie.

⁵ Source : Henderson L. More AMCs finding growth from reform. Boston : centerwatch, 2000 ; 7 (1), pp.10-13.

⁶ The Lancet, The New England Journal of Medicine, JAMA

⁷ Davidoff & al., 2001

La littérature fournit un certain nombre d'études parlantes sur les biais que peut introduire la présence d'une entreprise sur les essais thérapeutiques⁹. Une de ces études montre que les auteurs qui affirment la faible toxicité des inhibiteurs calciques ont plus de relations financières avec les producteurs de ces médicaments que ceux qui sont d'avis contraire¹⁰. Une autre montre que seulement 5% des études pharmacoéconomiques sur les médicaments contre le cancer, sponsorisés par une entreprise, ont des conclusions défavorables au produit, contre 38% pour des études indépendantes¹¹.

Plusieurs phénomènes ont été mis en évidence par la série d'articles publiés récemment, et visant à dénoncer l'intrusion des objectifs commerciaux dans l'objectivité des essais :

- les conflits d'intérêt
- l'implication grandissante de l'industrie pharmaceutique dans la conception et le déroulement des essais
- les biais dans la publication (publication des résultats positifs et sous publication des résultats négatifs par exemple)

La plupart des articles portent sur des analyses du système américain, qui représente un certain poids dans la communauté scientifique médicale internationale puisque sur les \$6 milliards investis chaque année par l'industrie pharmaceutique dans les essais cliniques, 3.3 sont dépensés aux USA¹².

Les conflits d'intérêts

Les conflits d'intérêts qui existent dans les essais thérapeutiques sont de deux natures :

- l'investigateur principal ou le groupe de recherche universitaire peuvent posséder des actions dans l'entreprise qui sponsorise l'essai clinique.
- ils peuvent également avoir une position de décision importante dans cette même entreprise.

On ne peut considérer dans de tels cas qu'il y a indépendance entre l'investigateur et l'entreprise et les résultats des essais peuvent s'en trouver influencés.

Lo & al. (2000) mettent en évidence des lacunes dans la gestion des conflits d'intérêts entre universitaires et industriels. Ils ont analysé les chartes en vigueur dans 10 grandes universités

⁸ Quick, 2001

⁹ Bodenheimer (2000) donne un certain nombre d'exemples référencés dans la littérature sur des statistiques qui mettent ce biais en évidence.

¹⁰ Référence dans Bodenheimer (2000) : Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS [1998]. « Conflict of interest in the debate over calcium channel antagonists. » New England Journal of Medicine, 339, pp.101-106.

¹¹ Référence dans Bodenheimer (2000) : Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. [1999]. « Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology » JAMA, vol. 282, pp.1453-1457.

¹² Source : An industry in evolution. Boston : Centerwatch, 1999.

américaines et montré que seule une d'entre elles interdit au personnel impliqué dans un essai d'avoir des actions ou une position importante dans l'entreprise sponsor, si cela est susceptible d'influencer l'objectivité de l'essai, dans son déroulement et dans ses résultats.

L'implication grandissante de l'industrie dans les essais

Autre biais qui remet en cause l'intégrité des essais thérapeutiques : l'industrie prend une part aujourd'hui importante dans le déroulement des essais, ce qui lui permet parfois de produire les résultats voulus. Sont notamment dénoncés la main mise de l'entreprise sur le design de l'essai et le traitement des données, sur lesquels l'investigateurs principal n'a plus toujours un droit de regard¹³. Bodenheimer (2000) cite les moyens non éthiques utilisés par l'industrie pour obtenir des résultats positifs : les essais qui explorent plusieurs combinaisons de médicaments et qui ne mettent en avant que les résultats positifs ; les essais dont la population impliquée dans l'essai n'est pas représentative de la population cible (seulement 2.1% des personnes impliquées dans les essais pour les AINS¹⁴ ont plus de 65 ans) ; les essais comparatifs effectués avec des doses inférieures pour le produit de comparaison ; des essais réalisés avec plusieurs « surrogate end point » qui ne sont pas forcément corrélés avec le « clinical end point », afin de publier les résultats de celui qui sera favorable au produit.

Les publications

Le problème soulevé ici est la non indépendance et/ou la non liberté de l'investigateur principal ou des chercheurs impliqués dans l'essai dans la publication des résultats. Il existe une vraie pression de l'industrie sur les universitaires : délais dans la publication, voire interdiction en bonne et due forme. L'intimidation par les sponsors, des actions en justice, le discrédit professionnel sont autant de moyens qui ont été mis en évidence (Bodenheimer, 2000). 35% des accords signés autorisent le sponsor à supprimer l'information d'une publication, 53% de supprimer la publication, et 30% permettent les deux¹⁵. La conséquence en est la publication des résultats positifs et une sous publication des résultats négatifs¹⁶.

Propositions faites dans la littérature

Un certain nombre de propositions ont été faites dans la littérature pour pallier ces dysfonctionnements :

¹³ Bodenheimer (2000) ; Davidoff & al. (2001) ; Quick (2001) ; Lo & al. (2000).

¹⁴ AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (l'aspirine par exemple).

¹⁵ Référence donnée dans Quick, 2001 : Cohen W., Florida R., Goe WR. (1994). University-industry research centers in the United States. Pittsburgh, Carnegie Mellon University Press.

¹⁶ Davidoff, 2001

- interdire à l'investigateur universitaire et aux chercheurs d'avoir des actions (stock & stock options) de la société ou d'avoir une position de décision dans l'entreprise. L'article de Lo & al. (2000) analyse les chartes de gestion des conflits d'intérêt entre universitaires (investigateurs et chercheurs) et industrie dans 10 grandes universités aux USA et montre que seule une d'entre elles répond à ce critère.
- L'assurance par les sponsors que l'indépendance intellectuelle des investigateurs a été assurée¹⁷.
- Inclusion de tous les détails de l'essai dans un registre accessible aux trois parties.
- Interdiction des actions légales de sponsors contre leurs investigateurs, en dehors des cas de fraude.
- Protection des personnes qui reportent des pratiques non scientifiques ou non éthiques.
- Selon certains des investigateurs interviewés¹⁸, pour conserver leur indépendance, le design, l'implémentation, l'analyse de données et la publication devraient entièrement être contrôlés par les centres universitaires et par les investigateurs. Mais il semble que ce ne soit pas la tendance actuelle.

Aujourd'hui, aucune mesure n'a encore été prise pour faire face au danger que représente la remise en cause de l'intégrité scientifique des essais thérapeutiques.

1.3. Les coûts, la durée et le risque de la R&D pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique est une des secteurs industriels qui investit le plus en R&D. Le montant total des dépenses de R&D de l'industrie pharmaceutique s'élève à 55 milliards de dollars en 2000. Le ratio entre les dépenses de R&D et le chiffre d'affaire est de loin le plus important par rapport aux autres secteurs industriels : 13.6% pour la pharmacie, 9.2% pour l'électronique - équipements télécom, 6.2% pour l'informatique, moins de 4.5% pour l'automobile¹⁹.

Les coûts, la durée et le risque de la recherche et développement pharmaceutique ont été largement étudiés dans la littérature. L'article de DiMasi & al. (1991) a fait référence en la matière et sert souvent de base aux évaluations ultérieures, qui sont faites pour une grande part par les mêmes auteurs ou sur la même base de données.

¹⁷ Quick, 2001

¹⁸ Bodenheimer, 2000

¹⁹ Toully, 2002

a) Le coût de la R&D pour une nouvelle entité chimique (NEC)

Dans l'étude de 1991 de DiMasi & al., les données proviennent d'un sondage auprès d'entreprises américaines qui fournissent des données. Elles sont croisées avec des informations sur la commercialisation de la part de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA (notamment le temps entre l'IND et le NDA²⁰). Elle vise à étudier le coût de la R&D pour les nouvelles entités chimiques (NEC). Le calcul des coûts de R&D prend en compte le coût du capital, avec un taux d'escompte de 9%. Cela signifie qu'une dépense D faite n années plus tôt est considérée comme ayant coûté en fait $D \cdot (1+e)^n$ à l'entreprise (où e est le taux d'escompte), car l'argent n'a pas pu être investi ailleurs. Le calcul prend également en compte les nombreux échecs qui parsèment la R&D pharmaceutique : dans les phases amont en particulier, mais aussi dans les phases aval, des molécules sont abandonnées. Mais il ne prend pas en compte les déductions d'impôt auxquelles donnent droit les dépenses de R&D : elles sont déductibles du montant imposable.

L'étude, qui est ancienne, évalue les coûts de R&D à \$231 millions en 1991. Une mise à jour de ce chiffre avec uniquement l'inflation donne une évaluation autour de \$530 millions²¹. L'auteur de l'étude de 1991 a effectué une étude récente, non publiée, qui donne des coûts de R&D pour une NEC à \$802 millions. Le Boston Consulting Group donne une évaluation à \$880 millions dans un rapport de 2001.

Face à cette surenchère, l'étude de Public Citizen²² vient faire contrepoids. Ils évaluent les coûts de R&D à \$110 millions (en \$ de 2000) pour toute nouvelle entité chimique. Ce chiffre est basé sur les mêmes données que l'étude de DiMasi. Soulignons que Public Citizen est une organisation représentant l'intérêt des consommateurs et qui est un détracteur chronique de l'industrie. Ils affirment que la R&D pharmaceutique n'est ni chère ni risquée. Le jugement est excessif mais certains des arguments employés méritent d'être soulignés pour relativiser les chiffres que nous avons donnés :

- Tout d'abord l'étude de DiMasi porte sur 12 entreprises qui donnent des informations propres. Ces informations ne sont pas vérifiées et il est probable qu'il y ait une surestimation liée au manque d'objectivité des répondants.
- L'étude de DiMasi en particulier, mais les autres études également, ne prennent pas en compte les déductions d'impôts, qui sont évalués à 34% des dépenses par Public Citizen. Ainsi, le coût réel pour l'entreprise est de \$171 millions pour l'étude de 1991 de DiMasi, et de \$529 millions pour l'étude plus récente de DiMasi.

²⁰ Pour rappel, à l'IND l'entreprise est tenue de déposer un dossier auprès de la FDA pour obtenir l'autorisation de faire des essais cliniques chez l'homme. Le NDA correspond à l'autorisation de mise sur le marché.

²¹ Grabowski, 1997

²² Public Citizen, 2001

Nous retiendrons toutefois que les coûts de R&D sont élevés, mêmes si les évaluations récentes représentent une surestimation certaine des coûts réels que l'industrie supporte.

b) La répartition des coûts par phase

Comment se répartissent les coûts par phase de développement ? Qu'est-ce qui représente le risque financier le plus grand pour l'entreprise ? Selon DiMasi & al. (1991), si on ne prend pas en compte les échecs, les coûts de la phase II sont deux fois supérieurs aux coûts de phase I et la phase III coûte six fois plus cher que la phase I. Mais il y a une grande disparité entre les molécules. Quand on prend en compte les échecs (peu de molécules arrivent en fait en phase III), les coûts de la phase III sont à peine plus de deux fois supérieurs à ceux de la phase I. Cette étude est ancienne mais il est probable que les ordres de grandeur restent les mêmes aujourd'hui.

Quant aux coûts de la phase préclinique (qui comprend à la fois la phase de recherche et les études précliniques sur les animaux), ils représentent 58% des dépenses totales de R&D si on ne prend pas en compte le coût du capital, et 67% si on le prend en compte. L'importance de ces coûts s'explique par le fort taux d'échec qui caractérise cette phase. Au niveau individuel ils représentent une part faible des dépenses de R&D pour une molécule.

Ainsi nous voyons que globalement toutes les phases du développement représentent pour l'entreprise un investissement important. Cependant, la décision de passage en phase III reste la plus difficile car plus risquée financièrement. En effet, décider d'investir pour une phase I représente une perte financière en cas d'échec 6 fois moins importante que décider d'investir pour une phase III.

c) Des coûts et une durée de R&D en forte augmentation depuis 40 ans, mais compensée par la croissance des revenus

Les coûts de R&D ont fortement et constamment augmenté ces 40 dernières. L'évaluation de la dépense par NEC en \$ constant passe de \$40 millions au milieu des années 60 à \$200 millions en 1990 avec une accélération depuis le début des années 80²³. L'investissement en R&D progresse de 9.6% par an en moyenne dans les années 1990-2000²⁴. Notons que la part du développement dans les dépenses totales de R&D est resté relativement stable (entre 55 et 63% pour les années 1960 à 1990) ce qui montre une répartition stable des coûts de la R&D. La durée de développement s'est allongée également passant de 3 ans en moyenne en 1960, à 10 ans dans les années 70, et 12 ans dans les années 80²⁵ et suivantes.

²³ Cockburn & Henderson, 2001.

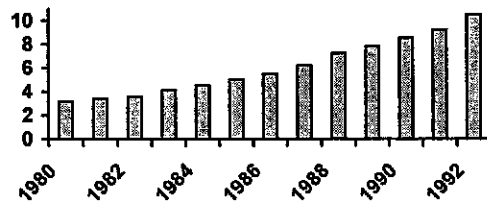
²⁴ Toully, 2002

²⁵ Achilladelis & Antonakis, 2001.

Plusieurs raisons sont données pour expliquer ces phénomènes :

- Les exigences des organismes de contrôle se sont durcies, par soucis du respect de protection des personnes soumises à une expérimentation biologique : la durée des essais s'en trouve allongée. Par ailleurs, ces organismes (aussi bien américains qu'européens) ne se contentent plus depuis longtemps d'une preuve de l'innocuité du médicament, mais exige également une preuve de l'efficacité du produit, ce qui conduit entre autres à augmenter la taille des essais (nombre de patients impliqués). Le nombre moyen de patients inclus dans les essais cliniques aux fins d'obtention de l'AMM a été multiplié par 3 entre 1980-85 et 1990-95.
- Un certain nombre de grandes découvertes a déjà été effectué et les pathologies qui manquent de traitements aujourd'hui sont difficiles à traiter (maladies chroniques, dégénératives ou du vieillissement). La recherche pharmaceutique est aujourd'hui plus risquée.

dépenses de R&D aux USA (milliards de \$, valeurs 1990)



Source :

Grabowski, 1997

Cependant, cette croissance des coûts de R&D a été compensée par la croissance des revenus. Thomas (1990) note que le durcissement des exigences étatiques sur le développement des médicaments n'a pas eu d'effet globalement sur la productivité d'innovation des grandes firmes. L'augmentation des coûts de R&D a été largement compensée par les ventes produites par chaque NEC commercialisée. Il y a une relative stabilité du rapport des dépenses de R&D sur les ventes²⁶.

Notons qu'aujourd'hui le temps moyen de développement affiche une tendance à la baisse à la fin des années 90²⁷. La concurrence est en augmentation comme dans les autres secteurs industriels et il devient particulièrement important pour les entreprises de raccourcir le temps de développement. Par ailleurs, DiMasi (2001) note une tendance à l'augmentation des arrêts plus précoces : il y a plus d'arrêts en phase I et moins en phase III, par rapport aux années 1980. Les entreprises veulent anticiper plus tôt dans le développement les échecs potentiels afin d'éviter des investissements inutiles. Nous retiendrons que l'importance des coûts de

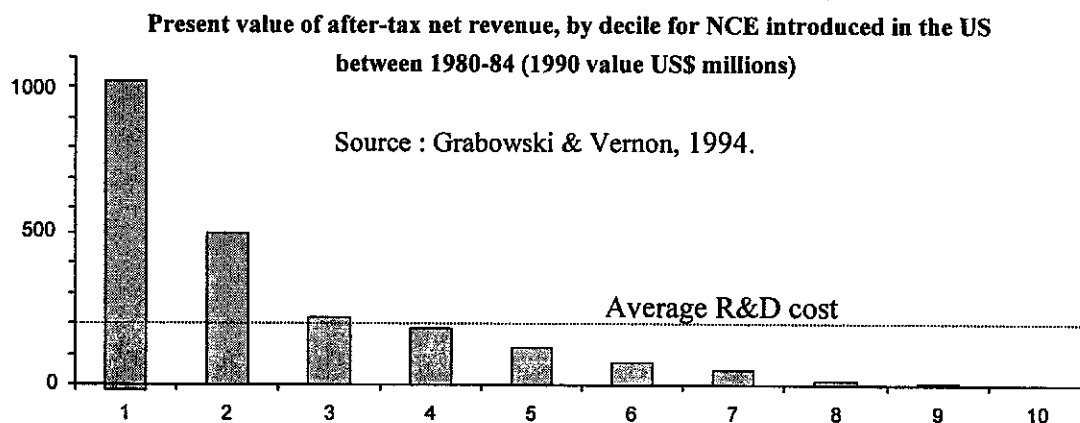
²⁶ Halliday, 1996.

²⁷ DiMasi, 2001

R&D implique en soit un risque plus grand dans la décision d'investissement. A ce risque s'ajoute le risque scientifique inhérent à la recherche pharmaceutique.

d) Forte disparité entre les revenus générés par les NCE

L'importance des coûts de R&D a une autre conséquence. Selon Grabowski & Vernon (1994), environ 7 médicaments sur 10 ne couvrent pas leurs coûts de R&D. Ainsi la rentabilité de l'industrie pharmaceutique serait due surtout à de rares découvertes de médicaments très rentables, qui sont appelés « blockbusters »²⁸, et qui permettent d'amortir les coûts de R&D dans leur ensemble, avec le complément qu'apportent les médicaments « non rentables ».



Quelques exemples permettant de comprendre l'importance des blockbusters pour certains laboratoires : le Zantac (anti-ulcéreux) représentait en 1990 50% des ventes de Glaxo²⁹. Le Losec (anti-ulcéreux également) d'AstraZeneca représentait 40% des ventes pharmaceutiques du groupe en 2001³⁰.

Mais il convient de préciser dans quel contexte est affirmé le fait que 7 médicaments commercialisés sur 10 sont non rentables. C'est une affirmation surprenante dans la mesure où toutes les entreprises pharmaceutiques n'ont pas de blockbusters dans leur portefeuille de produits. Et une autre question se pose : puisque ces 7 médicaments sur 10 sont non rentables, pourquoi sont-ils développés par l'entreprise ?

Les coûts de R&D utilisés pour fixer cette limite prennent en compte les échecs aux différents stades de la R&D. Si l'on raisonne au niveau d'un projet seul, les coûts de R&D qui lui sont attribuables, même en tenant compte des échecs auxquels il a donné lieu, sont moindres. Ainsi la rentabilité liée au projet en lui-même et aux coûts qui lui sont rattachée peut être bien

²⁸ On donne communément le qualificatif de « blockbuster » aux médicaments dont les ventes dépassent 1 milliard de dollars la première année de la commercialisation.

²⁹ Craig & Malek, 1995.

³⁰ Le Monde, Jeudi 20 avril 2002.

positive. Il paraît peu probable que le projet soit développé si elle était négative. Nous pouvons interpréter ces médicaments comme étant des projets moins risqués que la moyenne et qui, si moins rentables, permettent toutefois s'assurer un revenu minimum à l'entreprise.

Toutefois ne négligeons pas le fait que parfois l'importance des coûts engagés peut engendrer de l'irréversibilité. Si un certain montant a déjà été investi sur un projet, il se peut que la rentabilité globale du projet soit négative, mais que sa rentabilité à partir du stade où il en est (c'est à dire en ne prenant que les coûts à venir) soit positive. Ce cas de figure peut se produire soit lorsque le potentiel du produit a été mal anticipé, soit lorsque le potentiel thérapeutique du projet a diminué.

De même que les coûts de R&D semblent surévalués dans la littérature, le nombre de 7 médicaments sur 10 non rentables nous paraît exagéré. Nous retiendrons toutefois qu'il y a une grande disparité entre les revenus générés par les molécules nouvelles, avec quelques rares d'entre elles générant des revenus très importants.

Conclusion

Le processus de R&D pharmaceutique est complexe. Il implique de nombreux acteurs et des compétences très diverses. Il est également long, coûteux et risqué. Ces caractéristiques sont compensées par les cash-flows importants attendus de ce processus.

Nous allons maintenant analyser dans quel contexte évolue la R&D pharmaceutique : internationalisation, caractéristiques de la concurrence, rentabilité et mouvements inter-entreprises.

II - LES CARACTÉRISTIQUES DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE ET LEUR ÉVOLUTION

L'industrie pharmaceutique est le 5^{ème} plus gros secteur industriel dans l'Union européenne (3.5% de la production manufacturière totale³¹). Son chiffre d'affaire représente la moitié du chiffre d'affaire de l'automobile. Le secteur est donc important économiquement.

Il faut distinguer trois types d'entreprises dans l'industrie pharmaceutique. Il y a premièrement les grandes multinationales, qui sont « intensives en R&D ». Elles couvrent 40 à 60% de la plupart des marchés nationaux dans les pays développés. Ces entreprises commercialisent leurs produits à un niveau international. Il y a deuxièmement les firmes plus petites, qui n'ont quasiment pas d'activité de R&D, et dont l'activité principale est la production et la commercialisation de médicaments. Les producteurs de génériques en font partie. Elles interviennent souvent au niveau national dans la commercialisation de leurs

³¹ source : Eurostat citée dans Gambardella & all., 2000

produits. Elles sont également des relais pour la vente des produits des laboratoires intensifs en R&D. Un troisième type d'entreprise est apparu dans ces vingt dernières années et commence à prendre de l'importance au sein de l'industrie pharmaceutique : les entreprises de biotechnologies, qui basent leur activité sur la recherche et développement dans le domaine spécifique des biotechnologies.

Nous nous intéressons ici à l'industrie intensive en R&D, qui recherche et développe les nouveaux médicaments, i.e. les laboratoires pharmaceutiques internationaux et les firmes de biotechnologies. L'industrie pharmaceutique dans son ensemble, comprenant les entreprises non intensives en R&D, consacre en France 11% de son chiffre d'affaire à la R&D, alors que les firmes intensives en R&D y consacrent en moyenne aujourd'hui 17%. C'est ce dernier chiffre donc que nous retiendrons.

Il s'agit d'un secteur industriel modérément concentré³² malgré les grandes vagues de fusion/acquisition de ces 15 dernières années. La part de marché des 10 premières entreprises est passée de 30 à 45% entre le début et la fin des années 90. Cependant, les trois premières entreprises représentent 17.8% du marché mondial, contre 36.8% dans l'industrie automobile. Dans l'Électronique ou l'équipement télécoms, les 10 premières entreprises représentent 80% de part de marché, dans l'automobile, 70%³³.

II.1. Un contexte international

a) Une commercialisation internationale

L'industrie pharmaceutique intensive en R&D évolue aujourd'hui dans un contexte international : les entreprises commercialisent leurs produits dans les pays représentant les grands marchés du médicament : les USA, l'Europe et le Japon, au minimum. Les entreprises ont aujourd'hui comme objectif l'introduction dans ces trois zones en 18 mois³⁴. Il s'est produit une augmentation de 25% de la part des médicaments internationaux entre 92 et 96³⁴.

Les grands groupes internationaux ont créé des filiales locales dans les pays où ils souhaitent commercialiser leurs produits. Ceci leur évite d'avoir recours à des ventes de licences de commercialisation ou à des accords de co-marketing qui diminuent leur bénéfice propre. Si ces filiales existent dans les principaux marchés du médicament, les plus grands groupes se développent aussi par cet intermédiaire sur des marchés d'avenir comme l'Europe de l'Est, l'Amérique du Sud ou l'Asie quand ils le peuvent. Il s'agit également d'un bon moyen de

³² DiMasi, 2000 ; Touilly, 2002

³³ Touilly, 2002

³⁴ Halliday & Walker, 1999. L'article est basé sur des données internationales de l'IMS. Il étudie les modes de commercialisation des 100 plus grandes entreprises (en ventes mondiales), ainsi que les 75 1^{ers} produits (en ventes mondiales).

mieux connaître le marché local, et les règles de commercialisation du produit (mode de régulation du marché).

La commercialisation internationale des produits pharmaceutiques est positive globalement dans les pays industrialisés, à la fois du point de vue de l'industrie et du point de vue de la santé : l'industrie augmente son chiffre d'affaire et donc sa rentabilité (les coûts de R&D sont déjà effectués et se trouvent ainsi mutualisés), et les patients bénéficient des médicaments proposés par tous les laboratoires pharmaceutiques, nationaux ou étrangers.

En France, les exportations représentent 38% de la production en 2000 et les importations 33% du marché intérieur français³⁵.

b) Une activité globalement internationale

Cette internationalisation de la commercialisation ajoutée au mouvement global de la mondialisation (pas seulement dans l'industrie du médicament) est probablement une des causes du mouvement d'internationalisation des entreprises elles-mêmes, de leurs principales fonctions : la recherche et développement, le développement clinique, la production, et bien sûr la commercialisation. De nombreux auteurs mettent l'accent sur l'importance du phénomène d'internationalisation des différentes fonctions de l'entreprise en général, et de l'industrie pharmaceutique en particulier³⁶.

Pour l'activité de production, les groupes étrangers contribuent pour moitié à la production française de médicaments (18% pour les groupes américains et 33% pour les groupes européens). Pour les activités de R&D, les groupes étrangers réalisent 31% de la recherche en France, par l'intermédiaire de leurs filiales françaises. Les groupes français réalisent 43,5% de leur recherche à l'étranger. Aventis réalise quant à lui 70% de ses dépenses de recherche aux USA et en Allemagne³⁷. Faire de la recherche aux USA est une des clés pour accéder au marché américain. Ceci est d'autant plus vrai pour le développement clinique, qui permet d'avoir directement accès aux futurs prescripteurs.

L'internationalisation est une tendance qui s'accroît. Deux importantes impulsions en sont la recherche de technologies complémentaires aux siennes propres³⁸ et l'adaptation au marché.

³⁵ « La santé de l'industrie pharmaceutique française », le 4 Pages des Statistiques Industrielles n°157, Sessi, février 2002.

³⁶ Tapon & Cadsby (1996), Patel & Vega (1999), Kuemmerle, 1998.

³⁷ Loué & al., 2002

³⁸ Nous avons vu que les entreprises pharmaceutiques avaient tendance à développer leurs activités de recherche et développement à l'étranger dans des domaines qu'ils maîtrisent mais qu'ils souhaitent compléter. Ils s'investissent plus rarement dans les domaines qui ne font pas partie de leurs atouts internes.

c) Une prédominance américaine dans la découverte et la commercialisation de nouveaux médicaments

La recherche pharmaceutique est aujourd'hui dominée par les États-Unis³⁹. Le portefeuille de produits européen a tendance à être plus ancien que le portefeuille américain. Les USA sont devenus la source principale d'innovation, laissant l'Europe assez loin derrière⁴⁰.

Deux raisons sont souvent données pour expliquer ce décalage. Premièrement, la croissance de la demande a principalement profité aux firmes américaines. Le marché américain était grosso modo le même en valeur que le marché européen au début des années 90, alors qu'il faisait le double à la fin des années 90. Gambardella & al. (2000) soutiennent que c'est une des raisons majeures du développement plus important de l'industrie américaine du médicament. Deuxièmement, l'effort de recherche aux USA est puissamment soutenu par les pouvoirs publics, par l'intermédiaire des NIH (National Institute of Health) et des nombreux accords de coopération entre la recherche publique et l'industrie. C'est selon Toully (2002) un des facteurs à l'origine de la domination américaine dans les industries du vivant. Six des 10 premiers médicaments mondiaux sont américains contre 4 en 1988. Notons qu'en France la recherche pharmaceutique est financée à 99% par l'industrie elle-même.

On observe aujourd'hui un mouvement de décentralisation de la recherche & développement vers les USA. Deux exemples illustrent cette tendance : Aventis a réduit son centre de Romainville en faveur d'un centre aux USA qui devient l'un des plus importants centres mondiaux, et Novartis a annoncé en mai 2002 le transfert du siège de sa recherche mondiale de Bâle à Cambridge près de Boston.

II.2. Les règles du jeu de la concurrence et leur évolution

a) L'intensification de la concurrence

Nous avons vu que les médicaments avaient accès au droit à la propriété industrielle et que ce droit leur permettait de se prémunir contre la concurrence des producteurs de « copies » : les génériques. Lorsque le brevet expire, le produit est soumis à la concurrence et la chute des ventes est souvent spectaculaire, en particulier aux USA qui représentent un marché considérable. En Europe, la pénétration des génériques évolue positivement sous l'impulsion des politiques étatiques. Ainsi, un médicament sous brevet est de plus en plus soumis à la concurrence des génériques une fois son brevet tombé dans le domaine public.

Mais aujourd'hui les médicaments sont soumis à une autre forme de concurrence qui intervient alors que le produit est encore sous brevet : la durée entre la commercialisation

³⁹ Toully, 2002

⁴⁰ Gambardella & al., 2000

d'un nouveau médicament et l'arrivée d'un princeps concurrent se raccourcit. Aux États-Unis, 72% des médicaments nouveaux mis sur le marché voient apparaître un produit concurrent dans les 18 mois. Ainsi, la durée d'exploitation en situation de monopole de fait diminue.

b) L'élasticité au prix de la demande

Le marché pharmaceutique est peu voire non élastique au prix en comparaison des autres biens de consommation. Plusieurs raisons sont données pour expliquer ce phénomène. Ce sont les médecins et les patients qui participent à la décision de consommer ou non un médicament.

- Le médecin n'est pas concerné par le prix. Il se préoccupe de l'efficacité et de la sécurité du traitement. Pour faire son choix, il se base sur l'information disponible qui est représentée essentiellement par celle fournie par les entreprises pharmaceutiques pendant la visite médicale. Ainsi il prescrit le produit dont il entend le plus parler, à partir du moment où les effets sont comparables. Il est reconnu que la visite médicale a un effet important sur les choix de prescription des médecins. Ainsi les médecins sont peu sensibles aux prix des produits qu'ils prescrivent.
- Quant au patient, il est la plupart du temps couvert par un système d'assurance santé et il paie une faible part des dépenses de médicament. En France, la plupart des ménages sont couverts à 100% grâce à un fort taux d'adhésion à des mutuelles complémentaires. Le ticket modérateur n'a pas d'effet incitatif. En Allemagne, où les consommateurs paient une part plus importante des dépenses (l'assurance complémentaire est interdite), les patients restent pourtant peu sensibles au prix. Nous voyons finalement deux raisons qui expliquent la faible sensibilité au prix des patients : une part importante des dépenses est prise en charge par une assurance santé ; et, parce qu'il touche à la santé, le médicament est vu comme une nécessité (au même titre que l'alimentation par exemple). Ainsi le consommateur, parce qu'il connaît peu les médicaments, est moins sensible au prix d'achat.

Il semble cependant que cet état de fait soit en train de changer. Les politiques de régulation de la demande au Royaume-Uni et en Allemagne visent à sensibiliser les médecins au prix, avec l'élément central qui est l'augmentation de la pénétration des génériques. En France ont été mises en place des mesures visant à développer le marché des génériques par l'intermédiaire de la sensibilisation des médecins d'une part et des patients de l'autre (campagnes de publicité et tarif forfaitaire de responsabilité).

Il semble qu'il y ait ainsi une tendance à une augmentation de l'élasticité de la demande au prix, en particulier pour les produits dont le brevet est tombé dans le domaine public. Ceci explique en partie l'intensification de la concurrence pour ces produits. Quant aux produits encore sous brevet, ils sont encore bien protégés de la concurrence par les prix aujourd'hui.

c) Importance d'être dans les premiers à commercialiser un nouveau médicament

Une autre caractéristique du marché du médicament est que les deux premiers à commercialiser un produit dans une indication nouvelle se taillent en général la part du lion⁴¹. Le mécanisme est d'autant plus fort aujourd'hui qu'il y a une pression financière grandissante de la part des différentes institutions étatiques : on demande de plus en plus aux produits qui ne peuvent pas démontrer de supériorité thérapeutique de présenter des baisses de prix. Grabowski (1997) note que ce processus compétitif est en chemin aux USA.

Pourquoi les premiers sur le marché ont-ils un avantage compétitif qui perdure ? Premièrement c'est un marché où l'élasticité au prix est faible, en particulier pour ce type de marchés qui sont nouveaux. La concurrence se fait donc très peu par ce biais. Deuxièmement, il semble qu'il y ait une reconnaissance de la part des prescripteurs pour les premiers à avoir découvert un traitement dans une pathologie non traitée jusque là. Les « suiveurs » sont moins bien perçus. Les « premiers » bénéficient d'une bonne image scientifique et sont reconnues pour leurs compétences dans le domaine considéré.

Signalons qu'il peut y avoir parfois un avantage à être le second et non pas le premier. Exploiter une nouvelle indication thérapeutique entraîne une importante formation des médecins par l'intermédiaire de la visite médicale. Elle s'avère très coûteuse pour les innovations thérapeutiques qui constituent des ruptures dans la connaissance médicale. Le deuxième arrivé trouve des prescripteurs mieux formés au nouveau traitement. Par ailleurs, le second a plus de marge de manœuvre pour s'ajuster aux imperfections du nouveau type de produit et mécanisme d'action qui y est lié : efficacité, effets secondaires. C'est vrai en particulier s'il peut connaître les imperfections du produit concurrent avant de lancer le développement du sien.

Les innovations thérapeutiques importantes naissent souvent de ruptures technologiques. Un certain nombre d'entreprises commencent leur recherche à peu près en même temps. Et là se crée une véritable course pour être le premier car la réussite d'un concurrent entraîne une externalité d'épuisement chez les autres. C'est une des raisons de l'importance du temps dans la R&D pharmaceutique (la seconde étant la durée du temps d'exploitation commerciale sous brevet).

II.3. La rentabilité de l'industrie pharmaceutique et la bourse

Nous avons vu que le secteur pharmaceutique est soumis à des contraintes de plus en plus fortes : coûts de R&D très élevés et qui ont augmenté ; durée de développement longue, même si elle commence à se réduire ; accroissement de la concurrence des génériques d'une

⁴¹ Cockburn & Henderson, 1994 ; Henderson & Cockburn, 1996

part, mais des autres molécules princeps également. Pourtant, l'industrie pharmaceutique est perçue comme très rentable. Qu'en est-il ?

a) La rentabilité de l'industrie pharmaceutique

Il existe une seule étude publiée dans des revues scientifiques à vocation internationale : celle produite par Grabowski & Vernon. Il s'agit en fait de deux études, l'une publiée en 1990 et l'autre en 1994. Le résultat est surprenant : il conclut que l'industrie pharmaceutique n'est pas si rentable que communément admis. L'étude de 1994 se base sur l'étude de 67 NEC, approuvées par la FDA et introduites aux USA entre 1980 et 1984. Les données sont donc assez anciennes. L'échantillon contient toutes les NEC provenant de l'industrie, sauf celles dont le processus de R&D est non représentatif (certaines classes thérapeutiques). Au niveau méthodologique, les auteurs évaluent les cash-flows générés par ces médicaments en faisant un modèle qui permet d'évaluer les revenus futurs. Les coûts de développement sont actualisés pour rendre compte de la perte d'opportunité d'investissement que constitue leur étalement dans le temps. Les auteurs critiquent ainsi le consensus selon lequel la rentabilité de l'industrie pharmaceutique se situerait entre 20 et 25%. L'étude de 1994 établit un retour sur investissement de 11.1%, ce qui est relativement peu élevé étant donné un coût du capital évalué à 9%.

Certes l'argent investi en préclinique ne voit son retour intervenir que 8 à 12 ans plus tard. Les coûts actualisés sont donc élevés. Mais on peut aborder le problème différemment et considérer qu'il y a deux flux : un flux d'investissement et un flux de cash-flow généré par des produits qui ne coûtent plus rien à l'entreprise. D'ailleurs dans ses comptes propres, l'entreprise calcule ses revenus et ses dépenses, sans prendre en compte un quelconque taux d'actualisation, même si bien sûr elle doit anticiper les retours potentiels de ses projets en développement afin d'assurer sa pérennité et satisfaire ses actionnaires⁴². C'est en tout cas peut-être pour cette raison que cette étude donne un résultat qui diverge des chiffres donnés dans la presse et qui montrent une rentabilité importante de l'industrie pharmaceutique.

Touilly (2002) effectue une analyse simple qui prend en compte les dix premières entreprises de chaque secteur industriel et trouve que la rentabilité de la pharmacie est comparable à celle du secteur pétrolier. Il souligne le risque inhérent important dans les deux domaines. Le résultat d'exploitation sur les ventes s'élève à 20.2 pour la pharmacie et 19.6 pour l'industrie pétrolière ; 15.7% pour les télécommunications ; 12.7% pour les biens de consommation et inférieur à 5% pour l'automobile. L'industrie pharmaceutique a également selon lui le niveau le plus élevé de rentabilité des actifs. Le ratio résultat net sur total des actifs, s'élève à 11.6% pour la pharmacie, 8.9% pour l'informatique et 8.1% pour le pétrole.

⁴² Les entreprises pharmaceutiques utilisent le taux d'actualisation pour évaluer la rentabilité de leurs projets en développement et prendre en compte une préférence pour le présent.

Loué & al. (2002) et Achilladelis & Antonakis (2001) notent également que la pharmacie est un des secteurs industriels les plus rentables. Public Citizen, organisation de protection des consommateurs, qui représente un fort lobby anti-industrie, souligne dans son rapport de 2001 que l'industrie pharmaceutique a été classée comme l'industrie la plus profitable par l'analyse de « Fortune 500 » sur les grandes entreprises américaines. La rentabilité des entreprises pharmaceutiques dans les années 70 était de 2 fois supérieur à la moyenne des 500 entreprises, et dans les années 90, 4 fois.

Les tableaux suivants illustrent bien cette forte rentabilité :

Average Income of the top 20 world pharmaceutical companies, 1982-1990

Year	% Net Income	% Operating profit	% Pharmaceutical operating profit
1990	11.5	18.4	25.8
1989	11.0	19.2	23.7
1988	12.1	19.2	26.0
1987	10.9	19.6	27.4
1986	12.3	16.5	28.3
1985	9.1	17.5	29.8
1982	7.3	14.9	25.4

Source : Craig & Malek, 1995. From 1982-1990 annual reports

Industry profit comparisons (%), 1988-1990

Year	All industry	Manufacturing industry	Chemical and man-made fibers	Electronic engineering	Oil
1988	12.7	12.8	16.3	13.4	11.7
1989	12.6	12.6	13.2	13.1	13.3
1990	11.8	11.8	16.4	13.2	12.0

Source : Craig & Malek, 1995

Si Grabowski & Vernon modèrent l'opinion générale selon laquelle l'industrie pharmaceutique est très rentable, il semble toutefois que ce soit l'opinion générale qui domine la décision des investisseurs. D'ailleurs, l'industrie pharmaceutique est considérée depuis longtemps par les analystes financiers comme une valeur stable, bien que cette stabilité soit moindre aujourd'hui comme nous allons le voir.

b) L'influence de la bourse

Jusqu'à récemment l'industrie pharmaceutique était considérée comme une valeur refuge par la bourse grâce à un niveau de rentabilité élevée et une volatilité faible en comparaison des

autres secteurs⁴³. Mais les analystes s'intéressent de plus en plus à la R&D pharmaceutique et à ses résultats (essais cliniques, AMM...). Les actionnaires s'intéressent de plus en plus à la gestion de l'entreprise. Comme dans les autres secteurs industriels, l'exigence de visibilité de la sphère boursière augmente.

On observe effectivement aujourd'hui une sensibilité plus importante de la bourse aux décisions de R&D de l'entreprise : l'échec ou au contraire le succès d'un essai thérapeutique, l'expiration d'un brevet ont un impact immédiat sur le cours de bourse de l'action de l'entreprise. Ainsi, bien communiquer sur les projets devient incontournable. Les actionnaires prennent de l'importance dans les décisions de l'entreprise. La presse note les baisses importantes en bourse de certaines valeurs. Les valeurs pharmaceutiques dans leur ensemble ont subi en 2001-2002 une baisse de même amplitude que le marché dans son ensemble. En 17 mois, les 8 premiers laboratoires pharmaceutiques avaient perdu 25% de leur valeur⁴⁴ alors que le Financial Times Pharmaceutical Index a augmenté de plus de 350% entre mi 1993 et mi 2000⁴⁵.

Conclusion

L'industrie pharmaceutique est aujourd'hui toujours une industrie très rentable. On note que les actionnaires deviennent aujourd'hui des acteurs importants qui peuvent avoir une influence sur les choix de R&D eux-même. Il conviendra donc pour notre sujet d'étudier d'une part l'impact de cet acteur sur les choix de R&D des firmes et d'autre part d'anticiper la réaction que pourraient avoir les actionnaires à toute mesure publique (par exemple : perte d'attractivité perçue du secteur).

II.4. L'appauvrissement des portefeuilles

On note aujourd'hui un problème conjoncturel, relayé par la presse économique : l'appauvrissement des portefeuilles de projets des firmes pharmaceutiques. Cette tendance a été soulignée dans les entretiens que nous avons menés auprès de l'industrie. C'est une des

⁴³ Touilly, 2002.

⁴⁴ Touilly, 2002. Le rapport cite les exemples suivants. Novartis a résisté car il a annoncé une succession d'enregistrements et de résultats favorables de ses produits. Le titre de GSK a baissé de 8.7% à Londres en mai 2001 à l'annonce de la chute de 3 brevets. Forte chute de BMS (-56.39% entre juillet 2001 et juillet 2002) : 5 de ses produits qui représentaient la moitié de ses ventes sont soumis aujourd'hui à la concurrence des génériques. Il a également eu des résultats cliniques décevants.

⁴⁵ IBM Business Consulting Services, 2003

raisons des fusions récentes entre géants de la pharmacie. Touilly & al. (2002) notent que « le rachat est la sanction d'échecs de développement qui compromettent la croissance de la société et impacte immédiatement sa valeur sur les marchés financiers ». Le Financial Times du 15 février 2002 soulignait la réduction des portefeuilles de médicaments innovants et la difficulté à obtenir l'autorisation de mise sur le marché pour de nouveaux produits.

Nous voyons deux raisons à cet état de fait, sans pouvoir dire à quelle hauteur chacune y participe :

- Nous avons souligné l'importance de la bourse dans les décisions des entreprises. Or il semble que cela a induit les entreprises à prendre moins de risque dans leurs choix de projets en développement. En parallèle, ils recherchent des blockbusters et sont prêts à prendre des risques pour ce type de produit uniquement. Mais ce type de fonctionnement induit l'abandon d'un plus grand nombre de molécules dans les phases précoces du développement. Compte tenu de l'incertitude à ces stades, certaines molécules dont le potentiel est jugé faible peuvent se révéler au final plus prometteuses que prévu. C'est la part de hasard inhérente à la recherche pharmaceutique. Ainsi, les comportements de choix des actionnaires agiraient négativement sur la capacité d'innovation des entreprises, ce qui n'est pas leur intérêt propre non plus sur le long terme. Par ailleurs, ces abandons ne vont pas dans le sens de la santé publique car des pistes de recherche sont abandonnées.
- Une autre raison de cet appauvrissement est que nous sommes aujourd'hui dans une situation « d'épuisement technologique ». Les technologies plus anciennes sont arrivées à épuisement dans leur capacité à produire des innovations médicamenteuses. Les nouvelles technologies, représentées par les biotechnologies, ne sont pas encore exploitables directement et leurs résultats restent incertains même si l'on entre dans une phase où des portes s'ouvrent. De plus ces nouvelles technologies impliquent un nouveau paradigme qui a un impact sur l'organisation de la recherche elle-même : les biotechnologies sont constituées par un ensemble de pistes de recherche très nombreuses et spécifiques, avec seulement quelques technologies génériques transversales. Ainsi la recherche pharmaceutique repose aujourd'hui sur des accords de partenariat avec les firmes spécialisées dans le domaine qui intéresse l'entreprise. Il est probable que cette nouvelle organisation de la recherche soit en train de se mettre en place et que toutes les marques ne soient pas encore trouvées.

En attendant, les portefeuilles pharmaceutiques sont relativement pauvres en « blockbusters »⁴⁶. Dans cette situation conjoncturelle, les signaux publics peuvent se trouver inefficaces, faute de potentiel d'innovation. Mais nous l'avons dit, il s'agit d'une situation temporaire qui n'affecte en rien la problématique de la recherche, qui se pose depuis fort longtemps. Les nouvelles technologies portent l'espoir de nouveaux traitements pour les patients et de nouveaux blockbusters pour les entreprises. Selon le rapport d'IBM Business Consulting Services (2003), les traitements ciblés de certaines maladies (Targeted Treatment Solutions) constitueraient une orientation technologique susceptible d'améliorer le potentiel d'innovation des firmes pharmaceutiques et d'améliorer leurs portefeuilles de projets dans les années à venir : il s'agit de proposer des médicaments « sur mesure » par opposition aux médicaments « généraux » majoritairement développés jusqu'à aujourd'hui. L'évolution de la recherche et développement vers des traitements plus ciblés a été d'ailleurs largement évoquée dans nos entretiens. Ce nouveau modèle constituerait, selon le rapport d'IBM, une opportunité de forte croissance pour l'industrie pharmaceutique.

II.5. Le marché des licences, les vagues de fusion/acquisition : des conséquences de ces évolutions

L'augmentation des coûts de R&D et l'intensification de la concurrence sont une des explications majeures de l'augmentation des collaborations inter-firmes ou firme-recherche académique, et des grandes vagues de fusions/acquisition qui ont eu lieu ces dernières années, jusqu'à aujourd'hui encore entre des groupes pharmaceutiques mondiaux, même parmi les plus grands d'entre eux. En 1997, 635 accords inter-firmes pharmaceutiques ont été recensés contre 237 seulement en 1987⁴⁷.

a) Le développement du marché des licences

Le marché des licences est en forte augmentation ces dernières années. Le licensing devient une stratégie de plus importante dans l'industrie pharmaceutique⁴⁸. Hormis quelques exceptions comme le laboratoire Servier, la plupart des entreprises ont un médicament acquis sous licence. L'étude de DiMasi (2000) montre que dans les années 60, 72% des molécules sont développées en interne contre 61% dans les années 90.

Ce phénomène est une conséquence de plusieurs des mouvements observés dans cette industrie :

⁴⁶ « R&D des leaders pharmaceutiques ». Site Internet du Ministère de l'industrie. <http://www.industrie.gouv.fr/biblioth/docu/dossiers/sect/pdf/rd-b.pdf>

⁴⁷ Orsenigo & al. 2001

⁴⁸ Gambardella & al., 2000 ; Halliday, 1996.

- il y a d'une part l'émergence d'une technologie nouvelle qui met en jeu de nouveaux acteurs, les firmes de biotechnologies, et de nouvelles compétences dans les centres de recherche publique. Les firmes pharmaceutiques effectuent des accords de coopération et signent des contrats de licences avec eux afin de s'approprier leurs technologies. Ils ont par ailleurs la puissance financière pour effectuer le développement des molécules mises en évidence dans ces organisations.
- Il y a une internationalisation de l'information qui permet, par l'intermédiaire de la veille scientifique, de mieux connaître les opportunités de licences.
- Les portefeuilles des grands laboratoires s'appauvrissent et ils recherchent à l'extérieur des projets pour combler les manques de leurs portefeuilles.

Les contrats de licence sont moins coûteux que des fusions / acquisitions et constituent un mode de développement des entreprises particulièrement flexible. La licence peut être un moyen d'acquérir de la compétence qu'on n'a pas en interne. Des études montrent que les produits sous licence ont des probabilités de succès supérieures aux produits développés en interne⁴⁹.

Ce mode d'échange est particulièrement développé aux USA où les projets sous licence représentent 23% des projets en développement, contre 14% pour les européens. Il est cependant intéressant de noter que dans les 10 plus grands laboratoires pharmaceutiques seuls 13% des projets sont issus d'une licence⁵⁰. Ces entreprises ont probablement une capacité d'absorption technologique qui leur permet d'effectuer davantage de R&D en interne. Par ailleurs, le succès de leur R&D peut expliquer qu'ils aient moins besoin de recourir à des compétences externes pour produire de l'innovation.

Le développement de ce type d'échange apparaît positif socialement : les projets qui peuvent être potentiellement abandonnés en interne car non intéressants pour l'entreprise pour des raisons stratégiques, ont une porte de sortie par le développement de ce marché. Un projet non intéressant pour une entreprise peut l'être pour une autre. Le mécanisme de la licence permet de diminuer le nombre d'abandons, ce qui est positif du point de vue de la recherche en santé mais aussi du point de vue industrie puisque les entreprises peuvent par cet intermédiaire valoriser des projets qui auraient représenté un investissement perdu sinon.

b) Les fusions / acquisitions

Les fusions / acquisitions ont constitué et continuent de constituer une tendance importante dans cette industrie.

⁴⁹ DiMasi, 1995 ; Gambardella & al., 2000.

⁵⁰ Halliday, 1996

Les premières raisons données sont liées aux caractéristiques de la R&D de cette industrie : une recherche coûteuse et risquée. Une fusion permet d'amortir les coûts fixes de la recherche et de pouvoir supporter davantage de risque : comme l'entreprise peut financer un plus grand nombre de projets, elle peut également se permettre de prendre davantage de risques sur certains d'entre eux. Une fusion permet également des économies d'échelle sur la fonction marketing et commercialisation.

Une autre raison de ce mouvement est l'internationalisation. La fusion / acquisition est un mécanisme important pour s'implanter dans un pays étranger et accéder à un nouveau marché. Elle permet d'acquérir de nouvelles forces de ventes. Elle peut également être le moyen d'accomplir la R&D à l'étranger⁵¹ et d'acquérir de nouvelles technologies.

Aujourd'hui l'appauvrissement des portefeuilles est une raison complémentaire de ce mouvement : une fusion / acquisition permet d'obtenir un portefeuille plus riche.

Les conséquences pour l'innovation pharmaceutique sont difficiles à évaluer. Il semble que dans un premier temps les entreprises aient recherché la taille critique qui permette d'effectuer une R&D coûteuse et risquée, ce qui est positif pour leur capacité d'innovation. La pertinence des mouvements plus récents est moins évidente. Ils sont d'ailleurs accueillis avec beaucoup de prudence par la bourse. Mais il est encore trop tôt aujourd'hui pour évaluer leur impact sur la capacité d'innovation des firmes.

CONCLUSION

Si nous devons faire une caractérisation rapide de la R&D pharmaceutique nous dirions qu'elle est coûteuse et risquée. Comme dans l'industrie pétrolière, ce risque et ce coût ont pour conséquence une rentabilité importante. Par ailleurs, cette industrie est soumise à une concurrence de plus en plus importante, de la part des génériques d'une part, et des autres concurrents d'autre part qui commercialisent des molécules concurrentes rapidement après la commercialisation de leur produit. Aujourd'hui la R&D pharmaceutique se trouve dans une situation d'appauvrissement technologique et les portefeuilles sont relativement pauvres. Tout ceci explique pourquoi la santé de l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui jugée moins bonne. Mais si nous faisons l'hypothèse que le potentiel d'innovation va s'accroître avec le développement des nouvelles technologies, le durcissement du contexte concurrentiel va exiger des entreprises une capacité d'innovation importante. Il sera de plus en plus difficile de reposer durablement sur la rentabilité d'un blockbusters et les entreprises devront rapidement mettre en évidence de nouveaux traitements. Le mécanisme est déjà en route, même si les capacités d'innovation des firmes sont aujourd'hui peu importantes pour des raisons technologiques.

⁵¹ Patel & Vega, 1995

CHAPITRE 4 :

PROCESSUS DE CHOIX DE PROJETS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

INTRODUCTION

L'industrie pharmaceutique, comme toute autre industrie, a une liberté totale dans le choix des projets qu'elle développe, qui sont ici ses médicaments potentiels. Elle est libre de choisir les domaines de recherche dans lesquels elle souhaite investir, de poursuivre ou stopper le développement d'un médicament. Aucune institution publique n'a de droit de regard sur ce processus de choix. Ceci n'est a priori pas problématique en soi. Cependant, cette industrie fait l'objet d'un certain nombre de critiques de la part des institutions publiques chargées de gérer le médicament, des associations de patients ou encore de l'opinion publique. Ils lui reprochent de développer peu de vraies innovations thérapeutiques et d'afficher en parallèle une très bonne santé financière et une rentabilité forte. L'argument principal des entreprises est que cette rentabilité est à la hauteur des risques pris, et qu'elles ont un intérêt certain à développer des innovations majeures. Les deux arguments contiennent leur part de vérité. Notre objectif est d'éclairer ces points de vue par l'analyse du processus de décision dans les entreprises pharmaceutiques.

Les choix de R&D ne sont ponctuellement pas jugés satisfaisants du point de vue de la société sur des questions bien précises :

- La R&D pharmaceutique privée génère des projets dont certains sont abandonnés alors que les molécules peuvent avoir un bénéfice thérapeutique. Leur potentiel commercial pour l'entreprise est jugé trop faible pour qu'ils soient développés. Ils peuvent être arrêtés soit très en amont du développement si la taille de marché se révèle de façon intrinsèque trop faible, soit plus en aval si le médicament développé ne tient pas ses promesses dans les indications plus larges. Nous verrons qu'il y a aussi des raisons liées aux orientations stratégiques de l'entreprise.
- La R&D privée n'explore pas certains domaines thérapeutiques. Citons les exemples extrêmes des maladies rares ou maladies fréquentes dans les pays en voie de développement. Nous pouvons imaginer qu'il y a des cas intermédiaires entre les maladies rares et les maladies « lucratives », qui bénéficient peu de la recherche médicale privée.
- Les institutions publiques chargées du médicament reprochent aux industriels de produire beaucoup de médicaments peu innovants, les « me-too », et de produire peu de véritables innovations thérapeutiques.

L'objectif de ce chapitre est d'analyser le processus de décision afin de comprendre pourquoi il conduit éventuellement aux insuffisances que nous avons citées. Une entreprise n'est pas jugée sur le bénéfice social qu'elle apporte à la société, mais sur le profit qu'elle génère pour les actionnaires. Il y a bien sûr la question triviale de la rentabilité des produits, qui défavorise les pathologies peu lucratives. Mais le problème est plus complexe et nous tâcherons de le démêler. Cette partie permettra au chapitre suivant de mettre en évidence comment les pouvoirs publics peuvent inciter l'industrie pharmaceutique à prendre des décisions dans le sens des objectifs qu'ils privilégient, à supposer que cela soit possible.

I - MÉTHODOLOGIE ET CADRE D'ANALYSE

1.1. Cadre d'analyse : la rationalité procédurale

Notre analyse du processus de décision conduisant aux choix de développement de projets dans l'industrie pharmaceutique est fondée sur les présupposés suivants. En premier lieu, il s'agit d'un processus de décision dans l'incertitude, et l'objet même du processus est de réduire progressivement cette incertitude au cours du temps, jusqu'à la commercialisation du nouveau médicament. Notre analyse nous a donc conduit à repérer la nature de cette incertitude au cours des différentes étapes qui conduisent de la recherche au marché. On montrera que cette incertitude est multi-dimensionnelle. En deuxième lieu, ce processus est animé par des acteurs de l'entreprise, qui tiennent différents rôles. Ces rôles sont liés à la division fonctionnelle du travail, on identifiera acteur et fonction. On peut faire l'hypothèse que chaque fonction dans l'entreprise a la responsabilité de gérer une ou plusieurs dimensions de l'incertitude et qu'il y a une spécialisation des fonctions, une division entre elles de la gestion des incertitudes. En troisième lieu, on fera l'hypothèse que chaque fonction dispose de ses propres outils pour explorer l'incertitude et l'évaluer, et qu'elle a sa propre vision d'un bon projet. En dernier lieu, on pose que la décision résulte d'un arbitrage entre les évaluations des projets faites par les différentes fonctions, cet arbitrage se réalisant à chaque grande étape qui conduit de l'identification d'une molécule à sa mise sur le marché.

On se situe dans cette analyse dans un cadre de rationalité limitée, conduisant les entreprises à mettre en place des procédures visant à traiter les risques liés aux incertitudes diverses. Ces incertitudes peuvent être radicales à un moment donné, pour autant les acteurs dans l'entreprise sont sommés d'introduire des éléments de probabilisation des risques. Ces éléments peuvent s'emprunter aux sources de données disponibles, dans l'entreprise (par expérience) ou à l'extérieur, mais inévitablement ils comportent aussi des éléments peu objectivables. Plus exactement, on verra que le processus de décision associe plusieurs critères, dont certains se prêtent à quantification et d'autres non. Or, on peut faire l'hypothèse que les éléments quantifiés vont peser plus lourd dans la décision que les autres, alors même

que la quantification peut découler d'un processus de paris subjectifs ou de données dont la validité est contestable.

Les bases théoriques de la démarche d'analyse présentée ci-dessus sont les suivantes. De façon globale, on reprend le cadre d'analyse *behavioriste* développé par Cyert et March (1963) pour décrire le fonctionnement général d'un laboratoire pharmaceutique. De ce cadre général, outre l'hypothèse centrale de rationalité limitée, on retient les éléments suivants : si le but de l'entreprise est de dégager un profit, la poursuite de cet objectif se décline en plusieurs sous-objectifs qui font l'objet d'une vigilance simultanée. Chaque sous-objectif est « instrumenté » dans l'entreprise par un petit nombre de paramètres numériques. Il existe par ailleurs une division de l'exercice de la vigilance sur les sous-objectifs : la division fonctionnelle de l'entreprise donne à chaque fonction une responsabilité dans la poursuite d'un sous-objectif particulier. Chaque fonction se dote de ses propres outils pour réaliser les tâches qui lui incombent, mais également pour gérer les incertitudes liées à la réalisation des objectifs qui lui sont confiés. Compte tenu des incertitudes, les acteurs ne peuvent se livrer à un calcul d'optimisation, mais cherchent à atteindre un niveau satisfaisant de performance. Ce niveau satisfaisant est lui-même fonction des performances passées de l'entreprise, des anticipations de celle-ci et de sa perception de l'environnement concurrentiel.

De la tradition de recherche en gestion développée par l'école dite de « la technologie invisible » (Berry, 1983) on retiendra un résultat principal : la primauté des critères quantifiables d'évaluation sur les critères qualitatifs, même si ces critères quantifiables contiennent une large part d'appréciations subjectives.

La coordination d'ensemble des différentes fonctions et les arbitrages réalisés entre les différents sous-objectifs est assurée par des procédures opératoires standards, dont les principales sont les procédures de planification, d'allocation budgétaire et de transmission de l'information entre les différents secteurs de l'entreprise. Par ailleurs, on montrera que les laboratoires pharmaceutiques ont tous, à des degrés divers, adopté des pratiques de gestion de projet pour assurer la coordination des acteurs tout au long de la vie d'un produit nouveau.

C'est dans cette optique que nous avons abordé l'étude du processus de choix de projets dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons cherché à décrire les acteurs en jeu, les objectifs globaux de l'entreprise et comment ils sont mis en œuvre en son sein. Le processus R&D constitue notre objectif d'analyse. Mais dans un premier temps nous donnerons une description globale de l'organisation d'une entreprise pharmaceutique, afin de rendre compte des grands objectifs de celle-ci, selon le modèle de Cyert & March, et d'y situer la R&D, qui apparaît comme un élément central dans le fonctionnement des entreprises pharmaceutiques. Puis nous nous concentrerons sur la R&D. L'équipe projet constitue un mode d'organisation

dominant dans cette industrie, comme dans de nombreuses industries intensives en R&D. Elle met en jeu une organisation de la décision sur les projets que nous tâcherons de décrire.

Après avoir décrit le processus en lui-même et les acteurs qu'il met en jeu, nous proposons une description des critères qui rendent compte des différentes dimensions de la valeur d'un projet pour l'entreprise. Ces « critères » explicitent les différents points de vue des acteurs de l'entreprise sur un projet. Ils relèvent clairement de la logique de recherche (« search ») telle que décrite par Simon, et sont caractérisés par une incertitude forte, que nous expliciterons. Nous préciserons quel critère.

Enfin nous verrons la façon dont s'agencent les différents critères dans le processus de choix. Dans les entreprises pharmaceutiques, la décision s'est organisée autour d'une logique de portefeuille : les décisions go / no go sur les projets sont basées essentiellement sur l'étude de la cohérence des projets dans leur ensemble, dans un contexte de conflit de ressources entre projets. Nous décrirons les logiques qui sous-tendent la problématique de la gestion de portefeuille, puis les outils de gestion utilisés dans l'industrie. Le management de portefeuille est l'étape de décision qui fait l'intermédiaire entre la gestion de projet sur le terrain et les objectifs globaux de l'entreprise.

1.2. Méthodologie

La littérature sur le sujet

Nous avons analysé les revues en sciences économiques et de gestion dans le fond documentaire de l'INSEAD et de divers centres de recherche. Nous avons procédé à une interrogation à partir des bases de données disponibles sur le site de l'INIST, organisme documentaire du CNRS. Il existe très peu d'articles sur la phase de recherche et développement dans l'industrie pharmaceutique. Ils sont de plus souvent très anciens (années 80), ce qui pose problème compte tenu de l'évolution importante qu'a connue cette industrie depuis 20 ans. Nous avons trouvé des articles sur les liens entre recherche publique et recherche privée, sur les firmes de biotechnologies, sur l'impact des politiques publiques sur le marché sur médicament, qui sont certes intéressants pour nous (nous les avons exploités en première partie). Mais la phase de gestion de la R&D est très peu observée. Ceci n'est pas surprenant compte tenu du caractère stratégique du sujet, le secret étant un élément essentiel d'une stratégie d'innovation dans un milieu concurrentiel où une firme ne peut prétendre posséder seule la maîtrise scientifique et technique du développement des molécules nouvelles. Le nombre d'entreprises qui développent simultanément des molécules sur des segments identiques témoigne de cette difficulté à protéger le processus de R&D. Seule la « Harvard Business Review » présente quelques études de cas dans le domaine dont une s'est avérée très intéressante pour notre analyse (Sharpe & Keelin, 1998). Nous avons également

pu bénéficier de la recherche récente menée au sein d'un laboratoire pharmaceutique par Christophe Midler et Denis Bayart (CRG) sur les outils de management de portefeuille¹.

Des entretiens semi-directifs

Au niveau méthodologique, nous avons mené des entretiens semi-directifs dans 4 laboratoires pharmaceutiques français. Nous avons en parallèle tenté de nouer des contacts plus approfondis avec une entreprise particulière afin d'avoir accès à une information plus fine. Les diverses tentatives ont échoué pour deux raisons principales : le caractère confidentiel de la demande a entraîné un certain nombre de refus. Les laboratoires pharmaceutiques sont très prudents quand il s'agit de fournir des informations sur leurs projets en développement et leur stratégie. Par ailleurs, un de nos interlocuteurs s'est trouvé indisponible à la suite d'une fusion de l'entreprise.

Les entretiens nous ont toutefois permis de faire des monographies d'entreprises. Les points de vue des différentes fonctions y sont représentés : R&D, marketing, affaires réglementaires², pharmaco-économie³. Nous avons également mené quelques entretiens complémentaires dans des entreprises étrangères, mais qui ont des filiales assez importantes en France (Le niveau « corporate » ou « global » des entreprises étrangères se situe dans le pays d'origine dans la majeure partie des cas).

Les premiers contacts ont été établis par relation et les suivants par effet boule de neige : les personnes contactées nous ont, à la suite d'un premier entretien, donné les coordonnées d'autres personnes de l'entreprise susceptibles de répondre aux questions qui nous intéressent. Nous avons eu des difficultés à obtenir des entretiens avec des personnes haut placées dans la hiérarchie, et qui ont donc une bonne connaissance globale du fonctionnement de la R&D dans l'entreprise. Mais même peu nombreux ils se sont révélés très riches. Dans tous les cas, nous avons proposé de conserver la confidentialité de la personne interviewée et de l'entreprise concernée.

Nous avons mené au total une vingtaine d'entretiens. La majeure partie de l'étude du processus de décision que nous allons présenter provient de l'analyse de ces entretiens, en particulier la présentation des critères de décision.

¹ Bayart, Bonhomme & Midler, 2000

² Le département affaires réglementaires s'occupe de répondre aux procédures réglementaires de la commercialisation du médicament.

³ La pharmaco-économie a pour objectif d'analyser l'efficacité d'un traitement : il prend en compte non seulement d'efficacité en terme de santé, mais également les aspects économiques qui lui sont liés. Les laboratoires pharmaceutiques élaborent de telles études pour leur produit en interne pour les décisions de R&D, et également en fin de développement pour valoriser leur produits auprès des instances publiques.

Un questionnaire

Cette première phase nous a permis de documenter de façon relativement précise le processus de choix dans l'industrie pharmaceutique. Cependant, les informations restent de nature qualitative, et limitées à des entreprises françaises. Nous avons conçu un questionnaire avec les objectifs suivants : tester nos conclusions et affiner certains points, obtenir des données quantitatives sur ces résultats, obtenir des informations sur le fonctionnement à l'étranger. Il a été traduit en anglais. Vous trouverez le texte du questionnaire en annexe V.

Nous avons utilisé les listes de participants fournies dans certains colloques⁴, ainsi que l'annuaire du Collège des Economistes de la Santé (CES). Nous avons également demandé à certains contacts dans l'industrie de faire suivre les questionnaires à des chefs de projets, ou gestionnaires de portefeuille de projets.

Les informations contenues dans le questionnaire pouvant paraître trop confidentielles aux répondants, nous avons choisi de rendre les réponses anonymes. Ceci peut paraître problématique car la première procédure d'envoi ne nous permet pas de contrôler la qualité des répondants, et nous ne pourrions pas distinguer les personnes touchées par la première procédure des personnes touchées par les deux autres. Nous avons donc introduit dans le questionnaire des questions préliminaires où nous demandons quelle est la fonction du répondant dans l'entreprise, et s'il appartient à la partie « Corporate » ou à une filiale locale.

Nous avons eu peu de réponses au questionnaire : 14 retours sur un peu plus de 100 envois. Ceci ne nous permet pas de faire un traitement statistique qui soit significatif. Par contre, malgré l'anonymat, nous avons pu identifier qu'au moins 8 laboratoires pharmaceutiques différents étaient représentés, avec parmi eux des laboratoires français, anglais, américains et suisses. Le questionnaire nous a permis au final de confirmer certaines des informations obtenues au cours des entretiens. Des tendances qui transparaissent dans les réponses faites et nous ont permis de compléter notre exposé.

Participation à un colloque et une formation spécialisés

Enfin, nous avons participé à une formation⁵ et à un colloque⁶ sur la gestion de portefeuille de projets, ses enjeux et outils d'aide à la décision. Très instructifs, ils ont été une occasion supplémentaire de vérifier nos informations et de les compléter.

⁴ Colloque des économistes français de la santé (février 2001, Paris), International Health Economics Association Third International Conference (22-25 July 2001, York).

⁵ Formation IIR (Institute for International Research) : « Optimisez la gestion de votre portefeuille de projets pharmaceutiques », 23-24 octobre 2001, Paris.

⁶ « Portfolio Optimisation for pharmaceuticals », 28th – 30th November 2001, The Mayfair Conference Center, London.

En conclusion, nous avons combiné différentes méthodes et sources documentaires. Nous avons abouti à une description qui nous semble fiable et fidèle de l'organisation générale des entreprises du médicament, de la gestion de la R&D. De même, nous avons obtenu une identification factuelle mais précise des principaux critères pris en compte et de leur mode d'opérationnalisation. Nous avons donc obtenu une description stylisée de ce processus, nous permettant de construire par la suite le modèle permettant de tester l'effet de signaux publics sur les choix réalisés. En revanche, faute d'avoir pu étudier plusieurs cas de façon approfondie, nous ne sommes pas en mesure de rendre compte de comment ces critères pèsent effectivement dans la réalité, et comment les arbitrages sont rendus. De même, nous ne pouvons pas rendre compte de façon satisfaisante de plusieurs phénomènes qui ont pu être évoqués au cours d'entretiens, mais que notre méthode ne permettait pas de documenter de façon rigoureuse. Ainsi, au cours des entretiens, il a été plusieurs fois mentionné par nos interlocuteurs qu'une évolution majeure avait eu lieu au cours des vingt dernières années dans la gouvernance des entreprises du médicament, d'une direction dominée par des personnes issues de la recherche vers une direction dominée par des financiers ou des personnes issues du marketing. Cette évolution est à mettre en parallèle avec l'importance croissante prise par les marchés financiers dans la régulation de la concurrence inter-entreprises. De façon plus micro-économique, nous n'avons pas pu documenter le rôle joué par les incitations économiques directes (primes, stock options) dont bénéficient le personnel des entreprises du médicament en cas de succès de la commercialisation d'un produit et leur impact sur les processus de décision. Enfin, la réduction de l'incertitude sur un marché ne se fait pas uniquement par l'acquisition progressive de connaissances sur ce marché, mais, comme dans toute entreprise, il y a aussi construction progressive de ce marché par des démarches de marketing amont.

II - ORGANISATION GLOBALE D'UN LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE

II.1. Les métiers et compétences de l'industrie pharmaceutique

Les métiers de l'industrie pharmaceutique sont relativement larges et mobilisent un grand nombre de compétences spécialisées. Fondées à l'origine sur la chimie et la biochimie, elles se sont enrichies des sciences de la biologie. De nombreuses molécules sont aujourd'hui issues des biotechnologies. Ce paragraphe décrit les grands métiers qui permettent à un laboratoire pharmaceutique de découvrir, développer et commercialiser un nouveau médicament.

Au niveau de la recherche pharmaceutique (par opposition au développement), il y a deux types de métiers :

- La recherche fondamentale qui permet de mettre en évidence des cibles thérapeutiques. Son rôle est de comprendre les mécanismes physiopathologiques humains et d'identifier des cibles (récepteurs, enzymes). Aujourd'hui, de nouvelles voies se développent avec le projet international « génome humain ». Il permet d'identifier les gènes responsables des maladies. Chimistes et biologistes travaillent de concert pour développer de nouvelles cibles.
- La recherche de molécules, biologiques ou chimiques, susceptibles d'agir sur les cibles identifiées. Il s'agit de créer des entités chimiques ou biologiques, qui seront des molécules candidates pour le développement.

Le développement des molécules est divisé en deux grandes disciplines :

- Le développement pharmaceutique qui vise à affiner le travail de la découverte de molécules potentielles en concevant des formulations qui améliorent les propriétés pharmacologiques, l'interaction avec les cibles, la biodisponibilité, ou diminuent les effets secondaires, sont plus stables... Vaut-il mieux choisir une forme acide ou basique, ou autre propriété ? Cette discipline intervient également dans l'élaboration du processus de production.
- Le développement clinique qui a pour rôle de mener à bien les essais précliniques et cliniques. Il fait intervenir les métiers de la médecine (vétérinaire et humaine) :
 - La médecine vétérinaire intervient dès le préclinique, dans la construction de modèles animaux. Elle permet de faire un lien entre le fonctionnement chez l'animal et le fonctionnement chez l'homme.
 - La recherche clinique assure la conception et le déroulement des essais cliniques (avec des investigateurs externes). De nombreuses spécialités médicales interviennent, en fonction de la nature de la pathologie visée et du résultat que l'on souhaite démontrer. Le département des affaires réglementaires intervient pour développer des stratégies visant à satisfaire aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché, aux USA, en Europe et autres pays visés par le projet.

L'épidémiologie intervient transversalement dans le fonctionnement d'un laboratoire pharmaceutique. Elle a pour rôle d'évaluer les besoins en santé et de quantifier la population concernée. L'épidémiologie intervient en amont dans le choix des programmes de recherche, et tout au long du processus de développement pour évaluer le potentiel de la molécule en termes de taille de marché. Le département utilise des bases de données existantes et mène des recherches prospectives. Il aide à la conception des essais cliniques, notamment dans le choix des bons indicateurs de résultats (outcome research). Il intervient enfin dans la réalisation des essais de phase IV.

Autre grand pan de l'activité pharmaceutique : la production. Il s'agit de concevoir un processus de synthèse des candidats médicaments. Ce processus doit être dimensionné pour

deux types de demande : dans un premier temps, il s'agit d'alimenter l'entreprise pour les essais précliniques et cliniques : un premier dimensionnement est alors effectué. Il est ensuite retravaillé pour la commercialisation à grande échelle. Les métiers en jeu varient en fonction de la nature chimique ou biologique du princeps. Si certaines molécules sont assez simples à produire, d'autres ont demandé une recherche poussée comme par exemple les antirétroviraux. Leur processus de production est complexe et s'effectue en de nombreuses étapes intermédiaires.

Pour répondre à tous ces métiers, l'industrie emploie un nombre de compétences important, car elles sont spécifiques et impliquées dans des domaines thérapeutiques variés.

- La chimie, métier de base de la plupart des grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux, fait intervenir la chimie organique, physique, analytique, la biochimie... Elle intervient à tous les stades de la R&D des nouveaux médicaments (conception de nouveaux médicaments, recherche, développement pharmaceutique, production) et aide à la compréhension des structures moléculaires, et à la modélisation des interactions biochimiques.
- Les sciences biologiques font intervenir des compétences comme la microbiologie, l'immunologie, la biologie moléculaire et cellulaire, la toxicologie, la biochimie, et la génétique moléculaire. Elles travaillent avec les disciplines de la chimie tout au long du processus de R&D.
- La pharmacologie est la science de l'action du médicament sur les systèmes biologiques. Son rôle est l'étude de l'action du corps sur la molécule (au niveau sous-cellulaire, cellulaire, de l'organe ou de l'animal tout entier). Comment le médicament se comporte-t-il dans un système biologique : distribution dans le corps, dans les organes cibles, comment est-il métabolisé et éliminé ? Cette discipline intervient à tous les stades de recherche et développement d'un nouveau médicament. Elle aide à la conception de modèles animaux. La pharmacologie clinique intervient directement dans les essais de phase I qui visent à étudier le devenir du médicament dans le corps humain.
- Les mathématiques, l'informatique et les biostatistiques enfin interviennent également transversalement à tous les stades : data mining, analyse de données, modélisation à tous les stades de la recherche et du développement en biologie, chimie et clinique.

Ainsi les entreprises pharmaceutiques doivent en permanence disposer de compétences internes variées et très spécialisées qu'il est nécessaire de coordonner pour mener à bien le développement d'un nouveau médicament. Cette complexité s'est accrue avec le développement de nouvelles techniques de recherche (criblage à haut débit, rational drug design, génétique) et l'importance croissante des sciences de la biologie (développement des biotechnologies et augmentation du nombre de nouvelles entités biologiques commercialisées).

II.2. Les objectifs d'une entreprise pharmaceutique selon le modèle de Cyert & March - Leur conséquence sur sa structure globale

Selon la proposition initiale du modèle behavioriste de l'entreprise, celle-ci poursuit simultanément cinq types d'objectifs :

- a) un objectif de profit, qui est le principal ;
- b) un objectif de chiffre d'affaires ;
- c) un objectif de part de marché ;
- d) un objectif de production ;
- e) un objectif d'inventaire.

Dans l'industrie pharmaceutique, comme dans d'autres secteurs, ce sont les actionnaires qui imposent de plus en plus un objectif de rentabilité sous la forme de dividendes versés et de valeur de l'action.

L'objectif de chiffre d'affaires renvoie non seulement au volume des ventes, mais aussi à la longévité du produit, ou plus exactement au flux de cash-flow réalisé pendant la durée de protection du brevet. Cet objectif conditionne en particulier les efforts promotionnels réalisés par les entreprises (investissement dans le réseau des visiteurs médicaux) mais aussi les investissements réalisés dans un développement secondaire du produit, pour obtenir un élargissement des indications initiales et donc une augmentation du marché cible initial (gestion du cycle de vie).

L'objectif de part de marché est très lié à celui des ventes. Il peut cependant être modulé selon le poids stratégique d'un produit. Si l'entreprise attend une part de marché importante d'un produit très innovant, elle peut également développer des produits moins innovants sur un marché déjà très concurrentiel pour compléter une gamme dans un domaine thérapeutique donné. Elle ajustera donc ses objectifs de part de marché en conséquence.

L'objectif de production renvoie aux décisions de capacité de l'outil de production d'une part, et au coût unitaire des produits fabriqués. Dans l'industrie pharmaceutique, se rajoute un sous-objectif particulier qui est celui de la faisabilité technique de la réalisation d'une nouvelle molécule à grande échelle.

L'objectif d'inventaire peut se décliner de façon classique, en termes de stocks de produits intermédiaires et finis disponibles.

A ces objectifs classiques, on peut ajouter deux sous-objectifs spécifiques à l'industrie du médicament, et plus généralement à toute entreprise à haute intensité de R&D. Il s'agit en premier lieu d'un objectif de production de connaissances nouvelles, venant alimenter régulièrement le portefeuille de produits (le « pipe-line », dans le jargon de l'industrie). On peut considérer qu'il s'agit d'un objectif de production, mais il nous semble qu'il s'en

distingue, et qu'il pourrait être rajouté à la liste initiale de Cyert et March. La performance d'un portefeuille de projets peut alors être mesurée par le rapport entre le nombre de molécules identifiées par la recherche et le nombre de projets effectivement commercialisés.

L'objectif d'inventaire peut également se décliner de façon spécifique, si on l'associe au nombre de projets en phase clinique. Les deux indicateurs clés sont alors le nombre de projets à chaque étape, et la durée du processus complet entre dépôt d'un brevet et commercialisation.

Pour répondre à ces différents objectifs, l'entreprise est classiquement découpée en départements : la R&D, le marketing, la finance et la production. Ils s'articulent de façon plus ou moins dépendante avec chacun ses objectifs propres. Le département R&D constitue en quelque sorte la matière première. Il représente l'objectif de production d'innovation (découverte de molécules commercialisables). Le département marketing peut être séparé en deux fonctions bien distinctes. D'un côté le marketing opérationnel a comme rôle la mise en œuvre du dispositif de commercialisation, notamment la visite médicale ou la publicité (auprès des médecins, voire des patients dans le cas des USA). Il intervient surtout une fois que le produit est développé ou en fin de développement. Mais les dépenses qu'il représente, ainsi que la plus value qu'il apporte au projet sont anticipées de façon plus ou moins précises dans les décisions. D'un autre côté, le marketing stratégique a le rôle de l'évaluation des projets et de la veille concurrentielle. Il fait le lien entre la R&D, dont il évalue l'output, et l'objectif de ventes. Le rôle du département production se situe en fin de développement, comme le marketing opérationnel, mais les dépenses qu'il représente (complexité de la production ou coût de la matière première) sont anticipées assez tôt dans les décisions, d'autant plus qu'il faut être capable de produire la molécule pour l'utiliser dans les essais de développement. Enfin, le département financier a un rôle transversal qui vise à réaliser l'équilibre global de l'entreprise entre projets, produits, concurrence et environnement institutionnel.

Pour organiser l'internationalisation de leur activité, les laboratoires pharmaceutiques ont décentralisé une partie de leurs fonctions. Le découpage corporate / filiales est un des moyens de l'internationalisation. Les filiales interviennent dans un certain nombre d'activités :

- Tout d'abord la commercialisation des produits : les grands laboratoires pharmaceutiques mondiaux ont développé dans ce but des filiales dans la plupart des grands pays où ils souhaitent commercialiser leurs produits. Ceci permet à l'entreprise d'éviter des accords de co-marketing qui diminuent les cash-flows et inversement de se voir proposer des accords co-marketing. De plus, la filiale connaît bien les modes de commercialisation spécifiques aux pays (AMM, prix, remboursement). Un de ses rôles

principaux est de développer et gérer le réseau de visiteurs médicaux et le plan de commercialisation des produits.

- La filiale permet également d'acquérir une bonne connaissance du marché local, informations qui remontent au niveau du groupe pour alimenter les études de marché et évaluer le potentiel du produit.
- Enfin, la R&D ne se situe plus uniquement dans le pays d'origine de l'entreprise mais est répartie dans plusieurs pays.

Soulignons toutefois que la plupart des décisions d'investissement en R&D et de choix de projets sont effectuées au niveau global, au siège social, dans le pays d'origine de l'entreprise pharmaceutique.

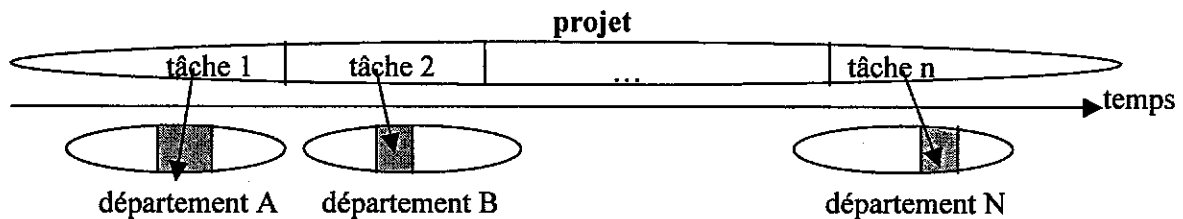
Pour faire face à la nécessité croissante d'imbrication de ces différents objectifs, une organisation nouvelle de la gestion des projets a été mise en place dans certaines industries et l'industrie pharmaceutique en particulier : la gestion de projet par équipe. Cette organisation structure le processus de décision. Elle a permis d'instaurer des routines, au sens de Cyert & March, essentiellement de transmission d'information (entre les différents objectifs de l'entreprise) et de planification car elle permet de faciliter la gestion du portefeuille de projets.

III - L'ÉQUIPE PROJET : UNE RÉPONSE AUX IMPÉRATIFS DE RENTABILITÉ ET DE TEMPS

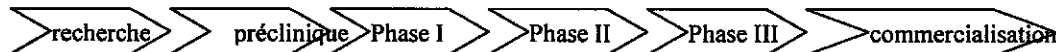
Pour bien comprendre comment s'effectue la prise de décision sur les projets, nous devons documenter quels sont les acteurs impliqués dans l'entreprise : ceux qui documentent les informations et ceux qui prennent les décisions. L'industrie pharmaceutique a opté massivement pour l'organisation en équipe projet. Nous n'avons toutefois pas pu observer directement sur le terrain comment se gèrent les projets au sein de l'entreprise et l'apport de nos entretiens reste pauvre au regard de la littérature sur le sujet. Nous nous inspirons donc de cette dernière pour expliciter les tenants et aboutissants de la gestion en équipe projet. Les avantages du modèle concourant pour l'industrie automobile sont aisément transposables à l'industrie du médicament. Toutefois nos entretiens nous ont permis de mettre en évidence des différences entre les deux types de R&D, différences qui ont semble-t-il un impact sur les choix faits pour la gestion de projet.

III.1. Les grandes tendances de la R&D industrielle ont induit de nouveaux modes de gestion

Il y a 20 ans, dans la plupart des entreprises basées sur une importante activité de R&D, l'organisation interne était centrée sur les départements scientifiques. Chaque département avait un pouvoir hiérarchique propre, et gérât, plus ou moins indépendamment des autres, les tâches qui lui étaient dévolues. Le processus était linéaire et séquentiel. Le développement d'un produit P_i pouvait alors se représenter comme suit :



La coordination était assurée par la direction générale, ou un comité formé à cet effet. Ce cloisonnement correspondait, dans le cas de l'industrie pharmaceutique, à une séparation d'une part entre recherche, développement et commercialisation, et d'autre part entre les phases du développement : préclinique et clinique, voire même phase I, puis II puis III.



Du fait de l'augmentation de la concurrence et des coûts de R&D, le développement d'un produit est devenu plus difficile avec des impératifs de temps de développement et une exigence d'évaluation de la rentabilité. La notion de projet et l'organisation en équipe projet est apparue comme une réponse adéquate à ces impératifs et elle a été adoptée dans de nombreux secteurs industriels (automobile, industrie pharmaceutique, électronique, micro-information, matériels et services de télécommunications, EDF-GDF)⁷.

a) Les tendances générales

Transformation de la concurrence et impératifs de temps et d'évaluation de la rentabilité

La réflexion constatée sur de nouveaux modes de gestion a été provoquée par une tendance forte de ces dernières années : l'augmentation et la transformation de la nature de la concurrence dans le tissu industriel en général. Nous avons décrit ces tendances pour le cas particulier de l'industrie pharmaceutique, mais des traits généraux existent dans de nombreuses autres industries.

⁷ Midler, 1993

La concurrence a lieu aujourd'hui dans un contexte mondial. Le nombre de compétiteurs est plus important. Un produit innovant est rapidement concurrencé car il peut être rapidement copié ou imité, d'où la nécessité d'un renouvellement rapide des produits innovants, qui permette de pallier l'obsolescence accélérée de l'innovation. Il faut non seulement savoir innover rapidement, mais aussi proposer un produit qui se différencie visiblement des autres, car l'offre est pléthorique et la différenciation devient un maître mot dans la conception de nouveaux produits. Ces traits d'évolution se vérifient aussi bien dans l'industrie manufacturière que dans l'industrie automobile ou l'industrie du médicament : « ...sur l'échiquier du marché automobile, ce sont les coups des autres compétiteurs qui déclenchent les urgences »⁷.

Il devient donc important d'évaluer la rentabilité de projets en développement car la concurrence rend incertaine la part de marché espérée du produit et l'offre pléthorique oblige à le positionner avec précision. Il a fallu trouver un mode de gestion qui intègre la rentabilité des projets dans la prise de décision. L'organisation en équipe projet a été une réponse, avec un personnage incarnant cette dimension : le chef de projet.

L'innovation comme combinaison de compétences

Les recherches récentes menées sur ce thème au CRG dans le cas de l'industrie automobile ont montré le "caractère nécessairement composite de l'innovation" : « La créativité d'une organisation est une compétence essentiellement collective. »⁸

« La réduction des délais de conception des nouveaux produits est aujourd'hui devenue l'une des priorités du management, à côté de l'amélioration de la productivité et de la qualité. Elle est l'une des raisons pour laquelle les entreprises s'intéressent aujourd'hui à la gestion de projet. Car celle-ci n'a pas pour seule ambition d'aider à trouver les bonnes « combinaisons nouvelles » en suscitant le tourbillon innovateur. Elle cherche aussi les moyens d'accélérer la convergence de ces processus de conception. »⁸.

Soulignons que l'industrie pharmaceutique mobilise des compétences particulièrement nombreuses et hétérogènes au regard d'autres industries. Elle allie chimie, biologie, médecine animale et humaine, avec développement industriel, mathématiques, biostatistiques et marketing. L'enjeu de la combinaison des compétences en est d'autant plus important.

Apparaît la nécessité d'un travail collectif qui dépasse la simple coordination : c'est l'intégration, dans le processus d'innovation lui-même, de compétences techniques, industrielles et économiques. L'innovation ne peut plus être une accumulation d'avancements techniques, car elle doit rester cohérente vis à vis de la production, de la rentabilité et de l'impératif de temps. L'équipe projet a été un moyen de répondre à cette exigence.

On retrouve ces caractéristiques dans l'industrie pharmaceutique.

⁸ Midler, 1993

b) Cas de l'industrie pharmaceutique

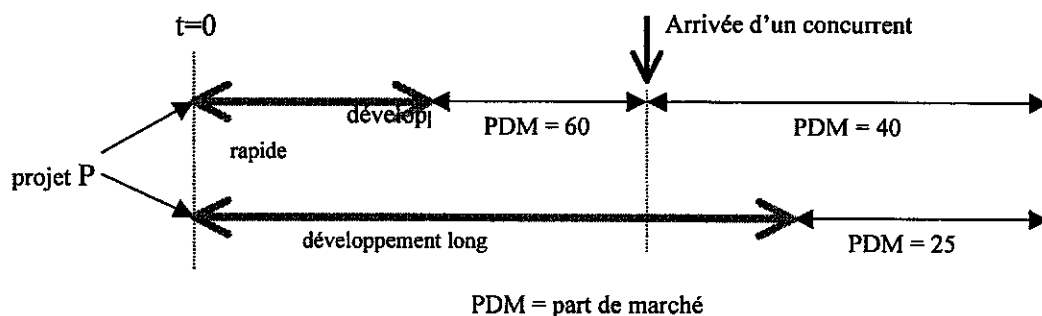
1) Le temps : quels enjeux pour l'industrie pharmaceutique ?

Le raccourcissement des temps de développement est un objectif de gestion important dans le tissu industriel en général, mais le mécanisme vaut la peine d'être détaillé dans le cas de l'industrie pharmaceutique, où cet impératif apparaît exacerbé.

L'impact du temps sur le potentiel de ventes d'un projet en développement

La rapidité de développement est devenue un enjeu majeur dans la gestion du développement d'un nouveau médicament. La transformation généralisée des conditions de la concurrence en est une raison structurante, mais nous pouvons souligner deux mécanismes qui exacerbent, dans le cas de l'industrie du médicament, l'importance du temps dans la durée de conception :

- Le temps de développement est directement lié à la réduction de la durée d'exploitation du produit en situation de monopole. Le brevet d'une molécule est déposé très en amont du processus de développement et il est valable pour un nombre fixe d'années. Pendant le développement, le médicament n'est pas commercialisé et une prolongation d'une année correspond à une année de commercialisation sans concurrence des génériques en moins, ce qui représente une perte importante en termes de retour sur investissement (chute du prix et de la part de marché). Le développement du marché des génériques rend cette dimension d'autant plus importante aujourd'hui.
- Par ailleurs, le développement de la concurrence « hors génériques » augmente le risque commercial. Un développement qui se prolonge augmente la probabilité de voir un concurrent arriver sur le marché avant le projet. L'ordre d'arrivée sur le marché a, nous l'avons vu, un impact particulièrement important sur la rentabilité dans cette industrie. De plus, même si le projet reste en avance sur le projet concurrent, le temps d'exploitation sans concurrence diminue.

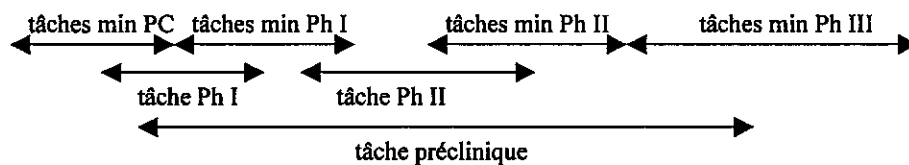


Ce schéma décrit un mécanisme valable dans d'autres industries, mais il est particulièrement exacerbé dans le cas du médicament du fait de l'impact plus important de l'ordre d'arrivée sur le taux de pénétration du marché.

Le chevauchement des tâches

Pour augmenter la rapidité de développement, les entreprises ont fait des efforts importants dans l'organisation des tâches à accomplir pour le développement d'un projet. On observe effectivement aujourd'hui un raccourcissement de la durée moyenne de développement d'un nouveau médicament. Il y a rupture avec le déroulement linéaire qui prévalait.

Les entreprises pharmaceutiques cherchent aujourd'hui à atteindre le chemin critique qui donne la durée minimale de développement. Plusieurs éléments conditionnent ce chemin. Premièrement, l'ordre de certaines tâches est imposé par la réglementation, essentiellement pour des raisons de protection de la personne pendant les essais cliniques : par exemple, la toxicité chez l'animal doit être élucidée avant de passer au développement chez l'homme. Deuxièmement, il y a également un arbitrage à faire entre le temps de développement et la connaissance du projet. Faire le choix d'un développement rapide, c'est aussi prendre un risque en engageant des investissements dans les tâches suivantes, avec une connaissance du projet moins bonne. Inversement, on peut choisir d'attendre pour mieux connaître le projet mais on augmente ainsi le risque commercial de voir apparaître un concurrent. L'arbitrage dépend des choix de l'entreprise et du profil du projet (s'agit-il d'un projet risqué au niveau technique ou risqué au niveau commercial ?). Ici se pose le dilemme de décider quand l'incertitude est trop forte. Dans le cas de l'industrie automobile, C. Midler souligne le risque d'allongement du processus à cause de modifications induites par des choix trop précoces.



Les entreprises développent souvent des essais sur les animaux tout au long du développement pour améliorer leur connaissance de la toxicité du produit. Ceci leur permet d'avoir une meilleure information sur le profil de leur candidat médicament et d'anticiper l'impact qu'elle peut avoir sur la rentabilité du produit (baisse de part de marché, voire arrêt du médicament, ou au contraire toxicité faible : atout à mettre en valeur). Ceci peut orienter le design des essais cliniques.

Les chevauchements de phase permettent de gagner un temps considérable. Les entreprises utilisent les logiciels basés sur la méthode PERT pour optimiser le déroulement d'environ 400 tâches. Notons que cette optimisation doit être faite pour tous les projets et que peuvent se poser des problèmes de ressources techniques et humaines. Cette réorganisation des tâches a donc un impact sur les outils d'optimisation d'allocation des ressources et de gestion de portefeuille.

Le temps n'est plus « subi » comme une donnée incertaine du déroulement du projet. Il est intégré à la prise de décision et devient un critère de décision sur lequel on peut agir : décide-

t-on d'effectuer telle tâche immédiatement ou de la reporter ? Peut-on et/ou veut-on prendre le risque d'engager des dépenses de R&D maintenant ? Le chef de projet a pour rôle de gérer cet arbitrage et de prendre des décisions à des moments où les chercheurs auraient volontiers exploré plus avant.

2) Nécessité d'intégrer les critères économiques dans les modes de gestion

De même que le temps, et pour des raisons similaires, l'intégration de la rentabilité dans les modes de gestion est devenue un élément central du développement et de la survie des entreprises. L'innovation est plus difficile : les grandes innovations deviennent très rares dans l'industrie du médicament, car la plupart de celles que la technique a rendues accessibles ont déjà été faites. Les coûts de R&D ont augmenté ainsi que la concurrence. Il est aujourd'hui rare de rester longtemps seul sur un marché lucratif. La rentabilité est donc moins assurée que par le passé. De même que dans d'autres industries, il est devenu nécessaire à l'industrie pharmaceutique de l'évaluer et l'intégrer à la prise de décision dans un contexte dominé par une activité de R&D. L'importance prise par la bourse et l'exigence de visibilité des actionnaires renforce ce phénomène.

Un dilemme se pose : une innovation technologique ne conduit pas nécessairement à un succès commercial. La logique de travail des chercheurs ne répond pas nécessairement à cette exigence de rentabilité. Leur intérêt est tourné vers la nouveauté de la méthode ou du mécanisme d'action. Un grand nombre d'entre eux sont médecins ou pharmaciens et sont également motivés par l'innovation thérapeutique que représente une nouvelle molécule. C'est sur ces critères (innovation technique et innovation thérapeutique) que se base leur vision d'un projet. Leur jugement ne prend pas en compte des considérations de taille de marché ou de prix du futur médicament. Le dilemme est particulièrement important dans l'industrie du médicament, car elle est d'une part une industrie de haute technologie et d'autre part touche à la santé publique. Le poids des dimensions scientifique et médicale dans le déroulement du projet induit un poids dans la décision qu'il a été nécessaire de relativiser, notamment pour compléter la prise de décision par des considérations économiques qui étaient auparavant davantage mises entre parenthèses.

Avec l'adoption du fonctionnement par équipe projet, l'évaluation de la taille de marché ou de la rentabilité sont des éléments centraux des décisions go / no go et du processus de sélection de projets. Nous y ajoutons un troisième élément : le risque, car nous l'avons dit, l'industrie pharmaceutique est une des industries les plus risquées, et ce contrairement à l'industrie automobile où les risques d'échec de projets sont beaucoup plus faibles.

L'équipe projet a été une réponse à l'apparition d'impératifs de temps et d'évaluation de la rentabilité.

III.2. Les modes d'organisation de l'équipe projet : comparaison industrie automobile et industrie pharmaceutique

a) L'équipe projet dans le tissu industriel

L'organisation en équipe projet dans sa forme la plus aboutie est sous-tendue par un principe : la concourance. Cette notion traduit l'idée qu'un groupe de personnes concourt à un but commun : le projet. Auparavant éparpillé dans des métiers ayant chacun leur logique propre, le projet devient un point focal.

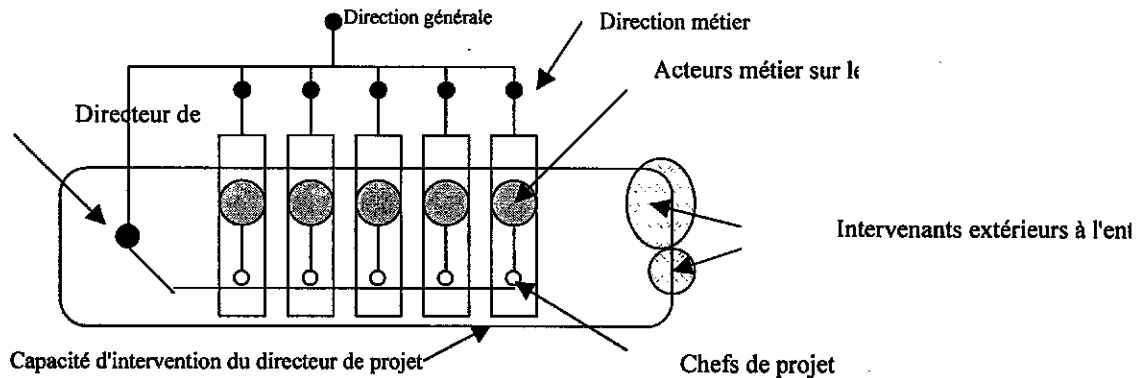
Cette focalisation doit intégrer, dans le processus de conception lui-même, les différentes dimensions techniques ainsi que les dimensions industrielles et économiques. L'équipe projet doit représenter ces différentes disciplines qui doivent communiquer entre elles afin de rendre compte de tous les enjeux. Le projet n'est plus figé au fur et à mesure de son avancement séquentiel (les particularités du projet sont fixées au passage d'une séquence de son développement à l'autre). L'exploration concourante des différentes dimensions permet de mieux anticiper les difficultés du projet (par exemple, éviter de se rendre compte en fin de développement que le procédé de production est trop coûteux ou que le marché potentiel est minime). Elle permet de regrouper le maximum d'informations sur le projet, avant de prendre des décisions définitives qui le figent et rendent les retours en arrière trop coûteux (aussi bien en terme de temps qu'économiquement). Il s'agit d'éclairer la décision par toutes les facettes du problème. Il s'agit également de diminuer le temps de développement par la mise en œuvre simultanée de tâches auparavant effectuées de façon séquentielle. L'efficacité de ce fonctionnement repose sur une veille constante sur les incertitudes du projet, sur les résultats progressifs, et sur les facteurs d'impact sur le projet (concurrence qui apparaît), c'est à dire une mise à jour permanente des informations disponibles sur le projet. Dans le cas du médicament, il est très utile, dans l'évaluation du projet, de réévaluer la taille de marché et la part de marché en fonction de l'évolution de la cible thérapeutique (qui en général a tendance à se réduire). Le médicament répond-il toujours à un besoin thérapeutique au-delà de l'innovation technique qu'il représente ? Une veille constante sur l'état de la concurrence permet également d'anticiper le changement de valeur du projet.

« Sur le plan de la gestion de la convergence des projets, on tend à passer d'une séquence gel de la cible puis exploration technique et industrielle, à une exploration conjointe et dialectique du marché et des voies techniques, selon un processus de focalisation progressive du projet. »⁹

Le chef de projet est au cœur de ce principe de concourance : il est le garant de la convergence entre toutes les disciplines et incarne le but commun. Il existe différents modèles de chefs de projets :

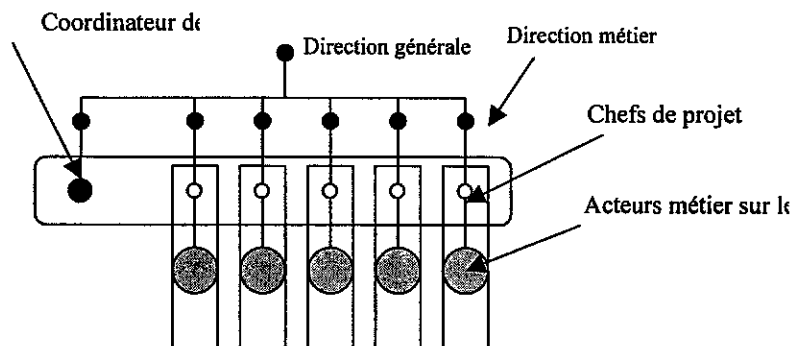
⁹ Charue-Duboc & Midler, 1999

Le modèle du Heavy weight project manager, décrit par Clark, Hayes et Wheelwright (1988), représente la forme la plus aboutie et se traduit en français par « structure en direction de projets ».



Le chef de projet a un poids hiérarchique très important. Il dépend directement de la direction générale, au même titre que les directeurs métiers qui n'ont plus de pouvoir hiérarchique direct sur le projet.

Dans le modèle du "light weight project manager", le chef de projet a un pouvoir hiérarchique moins important :



Ces modes de gestion impliquent deux logiques, qui agissent en même temps sur le projet : la logique métier incarnée par les départements et la logique projet incarnée par l'équipe projet. Cette coexistence peut poser des problèmes de compréhension au sein d'un département où chacun voit le projet avec une vision spécifique et il peut être difficile de comprendre les autres impératifs. La logique projet permet de se diriger vers une innovation commercialisable, avec les contraintes du marché, tandis que la logique département répond au besoin de développement de la compétence et de capitalisation de la connaissance.

Il ne faut pas surévaluer cet antagonisme de logique : « La démarche approfondie et systématique de la recherche s'est révélée souvent précieuse pour les projets dans les phases amont, permettant d'éviter une précipitation que le projet aurait ensuite regrettée.

Symétriquement, les projets ont souvent permis aux métiers d'explorer des domaines nouveaux et de financer des expertises au-delà de leurs besoins immédiats et précis. »⁹

Ainsi il est important de maintenir une autonomie relative des deux logiques métier / projet, qui sont complémentaires. C'est un enjeu majeur de la gestion par projet.

De nombreux secteurs industriels sont aujourd'hui organisés en équipe projet dans la gestion de la conception. Les premiers à s'engager dans cette transformation ont été les secteurs des biens manufacturés et l'automobile à la fin des années 80. Il s'agit d'une tendance lourde qui concerne également l'industrie pharmaceutique. « Ces transformations des processus de conception, dont le développement du management de projet était au départ la manifestation la plus visible, ne sont pas une mode passagère mais traduisent au contraire une évolution profonde et durable des formes de la concurrence. »⁹

Cependant, nous avons noté à travers nos entretiens des différences dans les modes d'organisation de la gestion par projet entre l'industrie automobile et l'industrie pharmaceutique. Ils traduisent à la fois des modes de conception différents et une imbrication différente des critères économiques et scientifiques.

b) L'équipe projet dans l'industrie pharmaceutique

L'équipe projet est le mode dominant de gestion des projets dans l'industrie pharmaceutique¹⁰. Elle regroupe au minimum les différentes disciplines scientifiques nécessaires au développement du projet. Selon le principe de fonctionnement par équipe projet, les différents représentants des disciplines mobilisent les personnes de leur département en fonction des tâches à accomplir. Le rôle du chef de projet est reconnu comme fondamental : il a une vision d'ensemble du projet et est le garant de l'objectif ultime d'un projet : la rentabilité. Son rôle est de coordonner de façon cohérente les différentes tâches à accomplir pour le développement du projet.

Il y a cependant dans l'industrie pharmaceutique des différences importantes entre les entreprises dans la façon de concevoir l'équipe projet, en terme

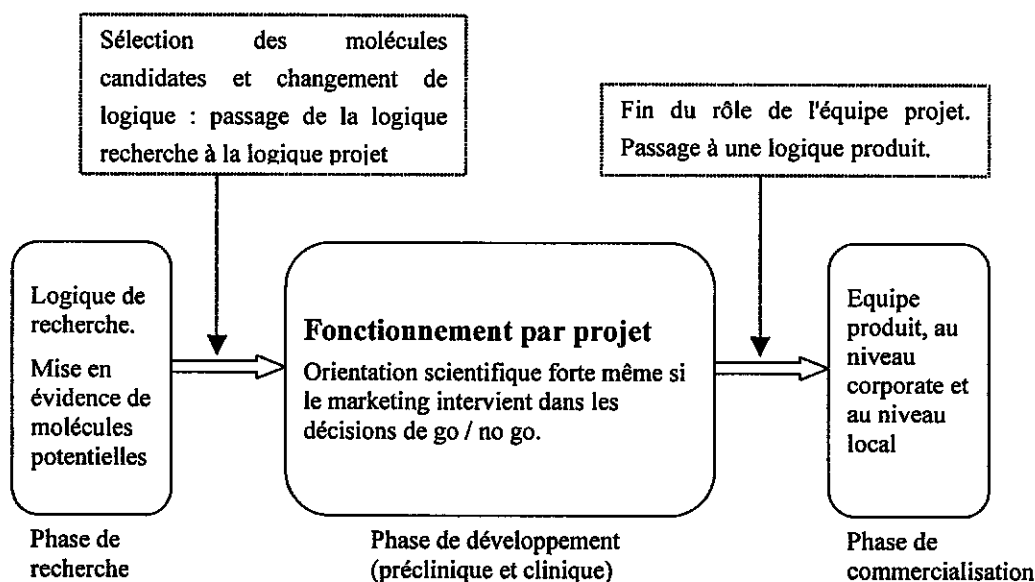
- de continuité du suivi (durant les phases de recherche, développement et commercialisation).
- de rapports hiérarchiques (chefs de départements versus chefs de projet, ou chefs de projet-métier). Le pouvoir du chef de projet peut-être plus ou moins grand suivant les entreprises. L'industrie pharmaceutique française oscille entre le modèle du « leight weight project manager » et le modèle du « heavy weight project manager ».

¹⁰ 100% des réponses dans nos entretiens et 100% des réponses au questionnaire.

Dans les monographies que nous avons effectuées, nous avons identifié différents modes de fonctionnement, transcrivant des choix de gestion importants. Correspondent-ils à différents stades de développement du mode de gestion ou bien à des choix stratégiques internes ?

Rôle de l'équipe projet dans le processus de R&D

La vie d'un projet se divise en trois grandes phases : la phase de recherche exploratoire qui vise à identifier des cibles thérapeutiques et les molécules potentielles susceptibles d'agir sur ces cibles; la phase de développement, qui vise à mettre en évidence les propriétés thérapeutiques effectives des molécules retenues; et enfin la phase de commercialisation. L'équipe projet est créée au passage de la molécule en développement, passage qui est assez largement défini comme le début des essais précliniques¹⁰. Son rôle se termine quand le produit a été homologué dans les principaux pays (autorisations de mise sur le marché américaine, européenne...).



Il y a un cloisonnement relatif de ces trois phases : il est difficile d'intégrer la phase de mise en évidence de molécules potentielles dans une démarche de projet, car il est primordial de conserver une logique de recherche, certes ciblée, mais qui permette d'explorer différentes voies. Les entreprises qui orientent trop la recherche vers des cibles thérapeutiques précises prennent le risque de ne pas trouver de molécule adéquate. Cela bloque le développement de la compétence interne car les chercheurs restent sur leurs acquis. Par ailleurs, il est difficile de gérer la recherche par projet car il y a la question de la taille critique et des ressources disponibles pour un fonctionnement en équipe projet : la phase de recherche travaille avec un certain nombre de « petits projets ». La logique de recherche est plus importante dans l'industrie pharmaceutique que dans l'industrie automobile par exemple.

Le rôle du chef de projet se termine au moment de la commercialisation : le projet devient produit. Le chef de projet fait en général partie de l'équipe produit, mais ce n'est pas lui qui a en charge la suite de la commercialisation. Le relais est passé au marketing opérationnel.

Le chef de projet peut être le même du début à la fin (préclinique jusque phase III), mais il peut changer en cours de développement suivant la politique choisie par l'entreprise. Ce changement peut intervenir à différents stades de développement : certaines entreprises décident un changement au moment du passage chez l'homme, d'autres en cours de phase II (pour la phase IIB) lorsque le profil du projet est bien dessiné (choix d'indication et indicateurs de résultats verrouillés).

Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients :

- Ne pas changer, c'est avoir un bon suivi par une même équipe et une vision globale et ramassée du projet, mais c'est aussi avoir des problèmes de rapports de force entre préclinique et clinique, selon l'origine du chef de projet (qui est souvent quelqu'un qui vient de la clinique dans ce cas là).
- Changer au moment du passage chez l'homme, c'est s'assurer d'un bon développement à tous les stades par une bonne gestion des compétences nécessaires. La phase préclinique et la phase clinique représentent en effet des compétences différentes : biologie animale versus biologie humaine. Mais cela introduit une rupture dans le suivi du projet, alors que certains essais précliniques se poursuivent tout au long du développement.
- Quant au changement de chef de projet en cours de phase II, il correspond au fait que le projet approche de la commercialisation, et les compétences de marketing opérationnel (forces de ventes etc.) commencent à être mobilisées et intégrées à l'équipe projet. Ceci correspond à l'inversion des poids dans la décision de la dimension scientifique et de la dimension marketing. Le marketing est intégré directement par ce choix de mode de gestion.

Rapports hiérarchiques et importance de l'orientation projet

Dans les entreprises françaises que nous avons interviewées, il y a des modes d'organisation hiérarchiques très différents entre chefs de projet et de département. Nous dégageons les trois types suivants.

1^{er} cas : le chef de projet a un rôle de coordination pur, mais avec un pouvoir hiérarchique direct sur le développement clinique. Par contre, il n'a aucun pouvoir hiérarchique sur les autres tâches du développement du projet, qui restent sous le contrôle des départements scientifiques concernés. Il prend peu de décisions importantes, sauf en ce qui concerne le développement clinique. Par contre, chaque membre de son équipe dépend hiérarchiquement du chef de département auquel il appartient. Ainsi, une forte composante clinique est injectée dès le départ dans le développement du projet. C'est un choix stratégique fort. Il y a un biais

important : le chef de projet peut ne pas être critique sur le déroulement des essais cliniques, puisque c'est lui qui en a la charge.

2^{ème} cas : le chef de projet a également un rôle majoritairement de coordinateur, mais également de décision. Par contre, les personnes détachées des départements pour faire partie de l'équipe projet restent en hiérarchie par rapport à leur département. Le chef de projet n'a pas de pouvoir financier : il n'a pas de budget à gérer. C'est le chef de département qui alloue ou non les ressources, qui donne son accord ou non. Le représentant du projet doit vendre ce qu'il doit faire. Chaque département gère son budget. Le chef de projet gère la cohérence en transversal. Les départements ont toujours un rôle de décision très important dans la vie des projets. Ce mode de fonctionnement est proche du modèle du "light weight project manager" décrit par Clark, Hayes et Wheelwright, 1988.

3^{ème} cas : Enfin il y a le modèle qui se rapproche fortement du heavy weight project manager. L'organisation est davantage orientée sur les projets. Les ressources sont allouées aux projets. Des « task force » peuvent être créées en fonction des besoins d'information sur le projet. Un groupe de travail spécifique est alloué au projet. L'équipe projet ne dépend plus directement des départements. Notons que les géants anglo-saxons fonctionnent selon une démarche très orientée vers le projet.

Une moindre importance du "heavy weight project manager" dans l'industrie pharmaceutique ?

Au départ, lorsqu'elle s'est tournée vers l'organisation en équipe projet, l'industrie automobile a opté pour le modèle du « light weight project manager ». Elle n'a pas été satisfaite par ce mode de fonctionnement qui était vécu comme un outil de reporting auprès de la direction de l'entreprise, et a opté pour le modèle du heavy weight project manager¹¹. Il est possible que l'industrie pharmaceutique évolue de la même façon.

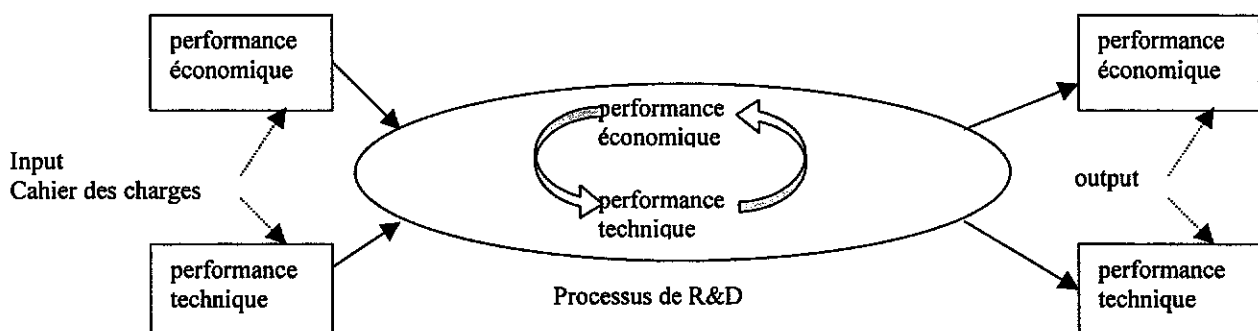
Cependant, peut-être le "heavy weight" est-il moins indispensable dans le cas de l'industrie pharmaceutique que dans celui de l'industrie automobile. Nous avons déjà souligné l'importance de la recherche dans cette industrie qui doit conserver une marge de contrôle de la R&D. C'est de fait la R&D qui conduit l'évaluation du projet : l'évaluation économique est là pour évaluer l'impact de la connaissance technique du projet sur sa valeur pour l'entreprise. Il y a ainsi un écart entre la démarche pharmaceutique et la démarche du "design to cost". Dans le cas de l'industrie automobile, un cahier des charges définit le profil de la voiture, profil qui correspond à une gamme et qui définit donc une fourchette de prix. La voiture doit être conçue pour répondre au profil ainsi défini, qui intègre à la fois une définition de

¹¹ Midler, 1993

performances techniques et de coût de production. Il devient alors important d'avoir un mode d'organisation de la R&D qui permette d'intégrer performances techniques et économiques (coûts de production essentiellement). C'est la démarche du "design to cost". Tel élément est conçu pour coûter moins de tant, avec telles performances. La problématique est différente dans le cas de l'industrie pharmaceutique : le médicament n'est pas conçu pour coûter tant. Les performances techniques et la taille du marché sont évalués successivement (le premier documentant le second), et le projet est jugé au vu de son évaluation économique. Cette description est un peu caricaturale dans la mesure où il existe une marge de manœuvre pour modifier la molécule, de telle sorte qu'elle coûte moins à produire, ou qu'elle soit moins toxique et donc permette d'atteindre une population cible plus large. Il peut également y avoir imbrication entre marketing et R&D lorsqu'il s'agit de choisir les indications du projet, son mode d'administration. Mais la logique générale de la démarche est bien d'apprendre, en effectuant des essais, quelles sont les performances thérapeutiques de la molécule et ensuite d'évaluer l'impact de ces performances sur les ventes potentielles.

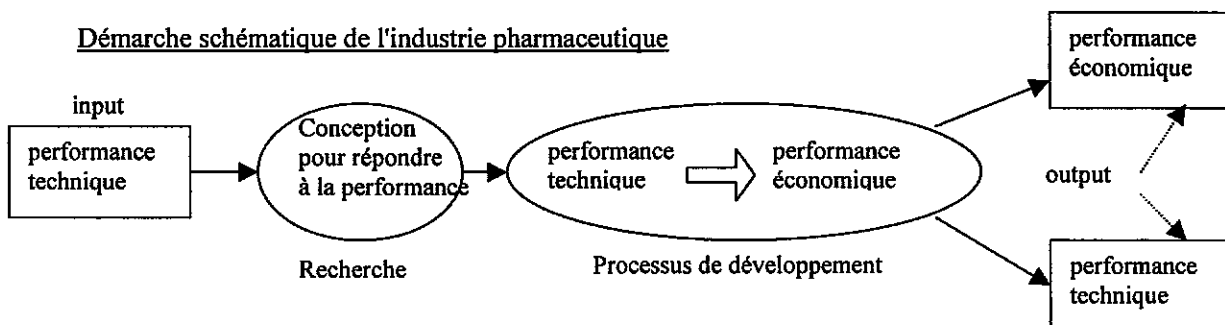
Nous pouvons illustrer ces deux démarches de R&D comme suit :

Démarche du design to cost



Performances économiques et techniques sont intégrées dans la conception du produit.

Démarche schématique de l'industrie pharmaceutique



Ce qu'on appelle input peut être considéré comme le cahier des charges dans l'industrie automobile, et comme la définition d'une pathologie dans le cas d'industrie pharmaceutique. Bien entendu, si le « cahier des charges » pour l'industrie pharmaceutique n'intègre pas la notion de performance économique, la pathologie est définie en fonction de choix stratégiques qui prennent en compte des facteurs économiques tels que la taille de marché, ou les effets de gamme.

Dans le cas de l'industrie automobile, il s'agit véritablement de conception. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il s'agit davantage de mettre en évidence des propriétés thérapeutiques d'une molécule que l'on ne connaît pas.

Conclusion

L'industrie pharmaceutique a suivi la tendance générale dans la transformation de ses modes de gestion de projet. Les raisons sous-jacentes sont les mêmes que dans d'autres secteurs : multidisciplinarité de l'innovation aujourd'hui, durcissement des conditions de la concurrence et nécessité d'évaluation de la rentabilité. La présence d'un chef de projet présente un autre avantage dans le cas de l'industrie pharmaceutique : la gestion du portefeuille de projets est un enjeu important pour l'entreprise et cela nécessite une harmonisation dans l'évaluation des projets. Les chefs de projets en sont les relais. Ils facilitent le transfert d'informations dans un sens comme dans l'autre : ils documentent les informations nécessaires et réciproquement font appliquer au projet les décisions qui découlent de la gestion du portefeuille.

Ce mode de gestion passe par une instrumentalisation de la gestion et apparaît comme une tentative d'objectivation des données communiquées. Le projet est appréhendé sous toutes ses facettes. Aujourd'hui les laboratoires mettent en place des méthodologies pour générer tous les scénarios possibles pour un nouveau médicament¹². Les choix sont instrumentés à partir du croisement de critères de R&D et de marketing établis.

L'importance prise par les critères économiques dans la prise de décision et sa personnalisation par le chef de projet ont bien entendu un impact direct sur les choix de projets en développement. Les projets jugés non suffisamment rentables pour l'entreprise sont éliminés. Certains d'entre eux auraient cependant pu s'avérer par la suite plus exploitables par l'entreprise que supposés au départ. La part du hasard dans la composition des portefeuilles de projets s'en trouve donc réduite.

Quel peut être l'impact de ces nouveaux modes de gestion sur les incitations publiques que nous allons pouvoir envisager ? L'importance de la dimension technologique dans les décisions est aujourd'hui moindre de part le développement des critères économiques dans les

¹² Ding & Eliashberg, 2002

décisions. Ceci peut apparaître comme un frein à l'innovation : la rentabilité donne un poids moins important aux chercheurs dans les décisions, chercheurs qui incarnent un objectif d'innovation technologique. Cependant, l'évolution des conditions de la concurrence ont rendu nécessaire l'intégration de cette dimension dans les décisions. Le chef de projet peut alors apparaître comme un intermédiaire privilégié qui pourra intégrer d'éventuels signaux publics dans l'évaluation de la valeur de « son » projet pour l'entreprise, dans la mesure où son rôle d'« intégrateur » le dirige vers une veille constante sur les informations susceptibles de concerner le projet dont il a la charge.

IV - HIÉRARCHISATION DES OBJECTIFS DE L'ENTREPRISE ET STRUCTURE DES DÉCISIONS DE R&D

L'objectif ultime de profit passe par le développement de molécules nouvelles. Nous nous intéressons ici aux décisions de R&D. Le processus qui s'y rattache se structure en trois objectifs hiérarchisés. Ils correspondent aux trois temporalités de la décision :

- Les objectifs de l'entreprise à long terme : détermination de la stratégie générale de l'entreprise et des grands programmes de recherche. Ils permettent de répondre à la recherche de rentabilité pour les actionnaires. Cette recherche se traduit par un besoin de cohérence globale de l'entreprise, le maintien de sa pérennité. C'est la mission des comités de décision haut placés dans la hiérarchie de l'entreprise.
- Les objectifs de l'entreprise à moyen terme : l'allocation des ressources.
- Les objectifs de l'entreprise à court terme : la réalisation opérationnelle des projets

A chacun de ces objectifs correspondent des acteurs qui les réalisent par l'intermédiaire de routines (ou « standard operating procedures ») élaborées au sein de l'entreprise, routines dont le concept a été introduit par Cyert & March. Ces derniers décrivent quatre types de routines :

- les spécifications de méthodes pour accomplir une tâche (par exemple élaborer un essai clinique ou fixer un prix).
- l'enregistrement de l'information sur l'activité de l'entreprise.
- les règles de transmission de l'information.
- la planification de l'activité, qui est le centre des décisions long et moyen terme.

Les choix de l'entreprise dépendent de ces routines.

Les objectifs hiérarchisés dans l'industrie pharmaceutique tels qu'identifiés dans nos entretiens sont les suivants :

- Les décisions de stratégie générale visent à définir les orientations stratégiques de l'entreprise ainsi que les programmes de recherche dans lesquels souhaite se lancer un laboratoire sur le long terme. Il s'agit d'une activité de planification. Des routines de spécification de méthode et d'enregistrement de l'information permettent de documenter la

décision : elles prennent en compte l'analyse du portefeuille de projets et de produits, des marchés à fort potentiel économique¹³, de l'actualité concurrentielle, des découvertes scientifiques récentes¹⁴. Les laboratoires ont en général un ou plusieurs domaines de prédilection sur lesquels ils fondent leurs compétences et leur image de vis-à-vis du corps médical. Dans la mesure où la position du projet dans la stratégie générale est un paramètre important, les orientations choisies pour les programmes de recherche amont interviennent dans les décisions go / no go sur les projets.

- L'allocation des ressources représente les décisions à moyen terme. Il s'agit également d'une activité de planification. Aujourd'hui les laboratoires pharmaceutiques n'ont pas les moyens de développer tous les projets de leur portefeuille (les coûts de R&D ont augmenté, les nouvelles technologies permettent d'accéder à davantage de cibles thérapeutiques, et donc de molécules potentielles). Ainsi, il convient de sélectionner celles qui peuvent être développées compte tenu de la limitation de l'enveloppe financière. La répartition des ressources¹⁵ a lieu tous les ans à la période de détermination et fixation des budgets. Il s'agit d'un événement ponctuel et une bonne partie des décisions prises ne sont pas réversibles. Elles impliquent une décision financière et stratégique lourde. La problématique de la gestion du portefeuille est de trouver un juste équilibre entre la rentabilité globale, le risque global du portefeuille, et son adéquation avec la stratégie du laboratoire. Dans ce type d'arbitrage, c'est la valeur relative du projet qui participe à sa sélection ou non.

- Enfin, il y a les décisions opérationnelles à court terme sur le développement d'un projet particulier. Un produit passe par des phases de développement qui permettent de faire la preuve, pour une cible thérapeutique - à définir -, d'un rapport efficacité/tolérance acceptable. Pour le mener à bien, une équipe projet suit et gère le déroulement du développement. Elle instruit les dossiers (protocoles d'essais, choix d'indications, études à effectuer) et fait des propositions vis-à-vis des évolutions possibles. Lorsque la décision a des implications financières lourdes (en particulier le passage en phase III), le chef de projet présente les résultats aux comités de décision de l'entreprise, qui donnent leur aval ou modifient les propositions faites. Dans ce type d'arbitrage, ce sont les caractéristiques propres au produit qui détermineront sa poursuite ou son arrêt à tout moment de son développement en fonction de la valeur qu'elles représentent pour l'entreprise.

Les règles de transmission de l'information permettent de réaliser la connexion entre ces trois objectifs. Dans le sens amont-aval, la définition des programmes de recherche a des

¹³ Le marketing stratégique est plus ou moins utilisé suivant les laboratoires : les entreprises américaines l'exploitent beaucoup, alors que certaines entreprises françaises s'appuient culturellement davantage sur la recherche.

¹⁴ Veille scientifique sur la recherche publique et privée

¹⁵ L'investissement en R&D représente en moyenne 17% du chiffre d'affaire de l'entreprise

retombées directes sur l'activité de recherche. Les orientations stratégiques deviennent un critère de décision de l'activité de gestion de portefeuille. Cette dernière définit dans les grandes lignes l'organisation générale sur l'année de l'activité sur les projets. Il s'agit de flux d'informations sur les décisions prises à un niveau hiérarchique supérieur. Inversement, l'opérationnel fournit la base de l'information nécessaire aux prises de décisions aux stades supérieurs : le chef de projet fournit au gestionnaire du portefeuille les informations sur son propre projet. Il est le lien entre cet objectif de moyen terme et les objectifs de court terme pour le déroulement d'un projet. Il peut également faire des propositions qui sont avalisées ou non par des comités de décision, chargés de gérer la planification des activités de l'entreprise. Les informations compilées au niveau de la gestion de portefeuille remontent pour la planification à long terme des activités de l'entreprise. Notons que cette dernière utilise des flux d'informations en dehors du champ de l'activité R&D : ceux qui concernent la commercialisation de ses propres produits, ainsi qu'une veille sur les domaines thérapeutiques susceptibles de répondre à ses objectifs.

Ces routines permettent à l'entreprise de contrôler son activité et d'assurer sa capacité d'adaptation. Nous nous intéressons dans cette thèse aux activités de gestion de portefeuille et de gestion opérationnelle du projet qui déterminent les décisions go / no go sur les projets. L'activité de planification sur le long terme y est intégrée dans la mesure où elle est considérée comme un critère de décision de ses sous-objectifs.

V - LA PROBLÉMATIQUE MONOPROJET

V.1. Les décisions go / no go : un mécanisme éminemment multicritère

Pour documenter et aider leurs décisions, les entreprises utilisent un certain nombre de paramètres qui permettent d'évaluer l'intérêt du projet pour l'entreprise sous différentes facettes. S'agissant d'entreprises privées, la rentabilité du projet a bien évidemment un poids très important. Mais elle seule ne suffit pas car le risque et la stratégie sont également des éléments très structurants des décisions sur les projets. Par ailleurs, la rentabilité est la résultante de paramètres relevant d'acteurs et de compétences multiples (R&D, ventes, prix...), ayant chacun leur logique propre.

Les paramètres d'évaluation que nous avons relevés dans nos entretiens se sont retrouvés dans le fonctionnement de tous les laboratoires interviewés, même si leur poids dans la décision peut varier.

Nous avons distingué trois grandes catégories pour ces dimensions : celles qui dépendent du projet intrinsèquement (à tous les niveaux : médicaux, financiers...), celles qui font référence

à la place du projet dans le fonctionnement et la stratégie internes du laboratoire, et enfin celles qui dépendent de l'environnement extérieur à celui-ci (concurrence et instances réglementaires). Elles ont toutes leur rôle propre au sein du processus de décision. Nous avons précisé les méthodes utilisées pour les évaluer et les sources de données utilisées de façon à mettre en évidence la nature des incertitudes qui caractérise chaque paramètre. Nous avons précisé qui évalue quelle information et le cas échéant quand le paramètre intervient dans le processus de décision.

a) Les paramètres intrinsèques au projet

1. Le potentiel technique

Le profil thérapeutique d'un projet est un des paramètres centraux de la prise de décision. Il est défini par 3 paramètres :

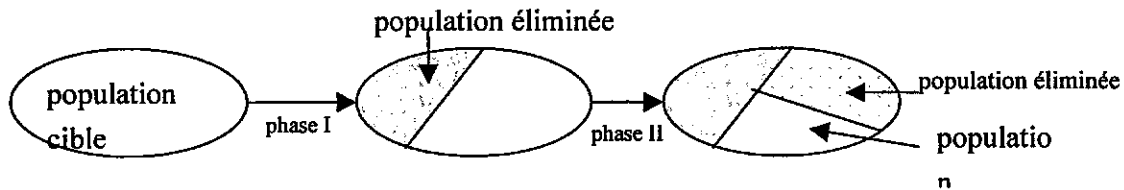
- la cible thérapeutique : quelle pathologie la molécule vise-t-elle et avec quelle sélectivité ? Elle correspond à l'indication du futur médicament. Cette cible thérapeutique recouvre-t-elle un besoin médical couvert ou non ?
- la valeur des paramètres cliniques, que sont l'efficacité et les effets secondaires, sur la cible en question. S'agit-il d'un traitement symptomatique, curatif, palliatif, préventif, ou qui diminue les effets secondaires des produits existants ? Le produit est-il efficace ? La toxicité est-elle acceptable au regard de l'efficacité et de la gravité de la maladie (mortelle, invalidante, bénigne) ?
- le mécanisme d'administration du produit (galénique) est-il simple ? Demande-t-il de la recherche supplémentaire pour donner à l'action de la molécule toute son efficacité ?

Ces paramètres sont documentés au fur et à mesure du développement par l'équipe projet : elle effectue les opérations de R&D nécessaires et gère la conception et le déroulement des essais cliniques.

Les sources d'incertitude dans l'évaluation du profil thérapeutique sont multiples : l'existence ou non d'un modèle animal fiable (essais précliniques) puis la faible taille d'échantillons de patients (essais cliniques) rendent incertaines les évaluations de l'action du médicament dans l'organisme humain. Le profil thérapeutique n'est bien connu qu'en fin de phase III : les hypothèses sur l'efficacité et la toxicité peuvent changer tout au long des essais de développement.

L'indication peut varier jusqu'en phase II pour des raisons de sélectivité de l'efficacité et de la toxicité du médicament : la molécule peut être efficace sur une partie restreinte ou au contraire élargie (ce qui est plus rare) de la population visée à l'origine. Il en va de même de la question de la toxicité : des contre-indications peuvent réduire la fenêtre thérapeutique. La

population concernée peut se trouver réduite (critères d'âge, contre-indications pour des personnes ayant des fragilités propres...), ce qui peut rendre difficile la sélection de patients pour la phase III, ainsi que la rentabilité du projet.



De plus, les marchés larges sont aujourd'hui bien couverts (sauf quelques grandes pathologies comme la maladie d'Alzheimer ou certains cancers) et les vides thérapeutiques concernent une population de plus en plus ciblée. On constate en effet que les médicaments sont de plus en plus sélectifs. Les entreprises pharmaceutiques ont conscience que c'est sur cette voie qu'ils doivent diriger leurs efforts de recherche : elle a été citée plusieurs fois pendant nos entretiens. Rappelons que le rapport d'IBM Business Consulting Services (2003) anticipe que les traitements ciblés sont l'avenir de l'industrie pharmaceutique.

Le potentiel technique comporte également une dimension d'innovation technique : le degré d'innovation du mécanisme d'action. Un mécanisme d'action nouveau signifie un développement de connaissance et de compétence, mais également une incertitude plus élevée et des coûts de développement plus importants.

2. La production

La production de la matière fait intervenir deux dimensions :

- la faisabilité technique. Peut-on synthétiser le produit ? La molécule a-t-elle une forme stable, et pendant quelle durée ? Etc.
- le coût de la matière, qui intervient directement lorsqu'il s'agit d'évaluer le potentiel économique du produit.

3. Les risques techniques et commerciaux

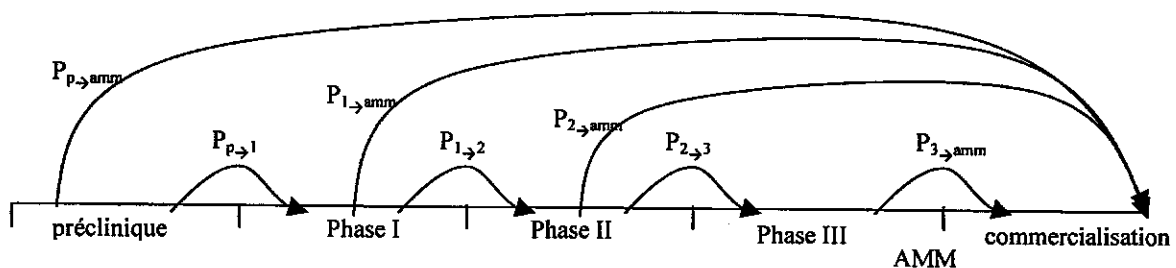
Nous l'avons vu, le développement pharmaceutique comporte un fort taux d'échec. La notion de risque est centrale dans la prise de décision des entreprises pharmaceutiques. Ce risque comporte trois dimensions :

- Le risque technique qui concerne la production du produit : un projet peut être abandonné pour des questions de faisabilité technique ou de coûts de production trop élevés. La maturité de la technologie envisagée joue directement sur le risque que prend l'entreprise.

Ce paramètre a été rarement cité dans nos entretiens, ce qui montre que ce risque est faible finalement pour la plupart des projets mais il prend de l'importance aujourd'hui avec le développement des biotechnologies. Il est élucidé au début de la vie du projet car la molécule doit pouvoir être synthétisée dans des conditions correctes pour les essais thérapeutiques. Une production plus large est anticipée en vue de la commercialisation. Le produit peut-il être rentable compte tenu du marché cible espéré ?

- Le risque commercial : il dépend de la position du produit par rapport à l'état d'avancement équivalent de la concurrence. Il rend également compte l'évolution de la cible thérapeutique (mécanisme décrit plus haut) car c'est elle qui définit la taille du marché. Ce paramètre est pris en compte de façon plus ou moins informelle dans les décisions sur les projets. C'est un risque qui existe pendant toute la durée de vie du projet : un concurrent peut arriver à tout moment et remettre en cause la part de marché.
- Le risque « médical » est la composante la plus utilisée et la plus formalisée dans les entreprises. L'échec est très fréquent dans le développement d'un produit, pour des raisons qui sont souvent liées à une trop forte toxicité, à une efficacité nulle ou une forme galénique problématique. Des questions de biodisponibilité, de stabilité du principe actif ou du produit fini se posent. Le ratio efficacité / effets secondaires du produit doit être au moins égal à celui du marché existant (c'est d'ailleurs une question qui perdure même après la commercialisation). C'est un risque qui diminue au fur et à mesure de l'avancement dans le développement, i.e. de l'amélioration de la connaissance du projet.

Cette dernière composante est formalisée dans les entreprises sous la forme d'une échelle de risque, aussi bien dans les laboratoires français qu'étrangers (100% des entretiens et 92% des questionnaires). Elle est évaluée sous forme de probabilité de passage d'une phase de développement à une autre ou de probabilité d'obtenir l'AMM. Les évaluations des échelles de risque varient d'un laboratoire à l'autre.



$$\begin{aligned}
 P_{p \rightarrow AMM} &= P_{p \rightarrow 1} * P_{1 \rightarrow 2} * P_{2 \rightarrow 3} * P_{3 \rightarrow AMM} \\
 P_{1 \rightarrow AMM} &= P_{1 \rightarrow 2} * P_{2 \rightarrow 3} * P_{3 \rightarrow AMM} \\
 P_{2 \rightarrow AMM} &= P_{2 \rightarrow 3} * P_{3 \rightarrow AMM}
 \end{aligned}$$

Les $P_{i \rightarrow i+1}$ sont appelés taux d'attrition

Les deux types de probabilités sont utiles en fonction du type de décision que l'on souhaite prendre. Lorsqu'il s'agit d'évaluer la rentabilité globale future du portefeuille, on utilise les

probabilités d'obtenir l'AMM. Lorsqu'il s'agit d'évaluer les moyens financiers nécessaires à la mise en œuvre de tous les projets, on utilise la probabilité de passer d'une phase à l'autre.

L'évaluation des probabilités de passage d'une phase à l'autre

Certains laboratoires déterminent ces probabilités par extrapolation statistique des expériences passées, de l'existant (pas forcément uniquement sur leurs propres produits). Quand il existe suffisamment de données, il est possible d'utiliser des données ciblées sur une pathologie ou une caractéristique chimique pour faire une extrapolation plus précise, plus spécifique au produit. Etant donnée la fiabilité variable de telles évaluations, ce paramètre fait davantage figure d'indicateur. Il est cependant utilisé en tant que chiffre, lorsqu'il s'agit d'évaluer des paramètres incluant le risque (espérance de ventes ou de rentabilité par exemple), notamment dans la gestion du portefeuille de projets.

Des entreprises de conseil proposent leurs propres chiffres. Ils sont issus d'enquêtes auprès de l'industrie, visant à évaluer les taux d'attrition (ou taux d'échec) utilisés dans la gestion du portefeuille. Ces résultats sont à considérer avec précaution car les entreprises ont tendance à donner des chiffres surévalués. Les chiffres sont biaisés.

Certaines entreprises jugent ces probabilités trop peu fiables et utilisent directement la phase d'avancement pour symboliser le risque du projet. Ce mode de représentation ne permet cependant pas de consolidation au niveau du portefeuille. Les chiffres restent donc nécessaires.

Il semble toutefois que la formalisation du risque par projet soit fréquente. Sur les 14 réponses au questionnaire, 92% formalisent la probabilité de succès, parmi lesquels 67% établissent une évaluation par projet. Ceci reflète à notre sens le fait qu'il y ait une hétérogénéité forte entre les projets vis-à-vis de ce paramètre. Les projets plus innovants sont plus risqués que les projets se basant sur des technologies mieux connues.

Les dangers et limites de ce type de paramètres

- Il faut veiller à l'utilisation quantitative de ce paramètre lors de la consolidation des données, en particulier en gestion monoprojet. Nous sommes ici dans une problématique de go / no go. La situation intermédiaire représentée par la probabilisation des paramètres n'existe pas. Il est incohérent de l'utiliser pour évaluer un projet. Par contre, il peut être pertinent dans l'évaluation du portefeuille de projets. L'évaluation se fait alors quand même par projet. Les lignes sont fausses individuellement mais le résultat global est cohérent.
- Il est judicieux d'utiliser des fourchettes plutôt que des chiffres exacts étant donnée l'incertitude de l'évaluation (formation IIR).

Les stratégies de back up

La stratégie de back-up consiste à avoir des molécules « roues de secours » au cas où la molécule leader principale échoue, pour des raisons techniques ou médicales diverses. Au lieu d'avoir une molécule unique qui vise la pathologie, on en garde quelques autres en réserve. Ce n'est pas une stratégie qui est économique au niveau des investissements à faire, car cela multiplie les explorations de connaissances sur plusieurs molécules et mobilise des ressources. De plus, tous les projets ont le même marché cible. Ils n'ont pas pour objectif d'améliorer la prise de part de marché. Ce n'est pas une stratégie qui améliore la rentabilité, mais qui agit sur le risque. Explorer plusieurs pistes permet d'avoir davantage de chances de trouver une molécule qui parvient jusqu'à l'AMM. Cette stratégie est plus coûteuse, et est intéressante essentiellement lorsque l'enjeu stratégique est important (marché important, position leader à conserver).

4. Le temps

Le temps, dont nous avons déjà expliqué l'importance dans la vie d'un projet, est évalué dans l'industrie par l'intermédiaire de deux paramètres :

- le temps pour atteindre une phase
- le temps jusqu'au lancement

Le premier paramètre est utile lorsqu'il s'agit de gérer les ressources dans le temps. Le second est utile dans l'évaluation de la rentabilité globale du projet (dans combien de temps rapporte-t-il des liquidités) et pour évaluer les liquidités futures de l'entreprise.

5. Les coûts

- Les coûts de R&D sont évalués tout au long du processus de décision, en fonction des résultats progressivement obtenus aux différentes étapes du développement. Ils dépendent¹⁶ :
 - en premier lieu, et de façon structurelle, de la pathologie testée. Un essai clinique sur une pathologie à évolution lente est par exemple plus long et donc plus coûteux qu'un essai pour une pathologie d'évolution plus rapide. C'est un élément simple à anticiper.
 - du degré d'innovation de la molécule : un nouveau mécanisme d'action nécessite plus de tests pour comprendre son comportement réel dans l'organisme (aussi bien chez l'animal pour lequel il faut trouver un modèle, que chez l'homme) tout en prenant toutes les précautions en terme de sécurité.

¹⁶ Causes citées dans les entretiens et/ou dans le questionnaire

- des résultats des phases précédentes en terme d'efficacité et d'effets secondaires, pour des raisons de preuve statistique : plus la différence d'efficacité à prouver est faible, plus la taille de l'échantillon de patients devra être élevée pour des raisons statistiques.
- Les coûts de production sont intrinsèques à la molécule et à sa forme galénique. Ils interviennent dans les décisions lorsqu'ils sont élevés. Un projet peut être abandonné pour des raisons de coûts de production trop élevés. Certains médicaments en particulier coûtent cher à produire, comme la plupart de ceux issus des biotechnologies. Ils sont évalués de façon fiable en début de développement. Il s'agit d'une donnée relativement sûre.
- Les coûts de la promotion dépendent du type de pathologie visée : pour les grandes innovations, au sens thérapeutique du terme, sur des pathologies moins connues, le coût de formation et d'appropriation de la pathologie par les médecins est très important. Le ticket d'entrée est élevé. D'un autre côté, pour les pathologies où la concurrence est forte, si l'appropriation de la maladie par les médecins n'est plus à faire, la guerre commerciale entraîne des coûts élevés. Ces coûts dépendent par ailleurs de la structure de communication de l'entreprise : le réseau de visiteurs médicaux dans le domaine thérapeutique et dans les différents pays, les filiales locales, les contacts avec les « leaders d'opinion » du domaine, qui permettent de faciliter la crédibilité de l'entreprise. Dans le cas où le laboratoire ne dispose pas du réseau suffisant, il devra soit le constituer soit établir un accord de co-marketing avec un autre laboratoire (cette démarche est très fréquente dans le cas où l'on souhaiterait commercialiser le produit dans un pays dans lequel le laboratoire ne dispose pas de structure de commercialisation).

Les coûts de commercialisation dépendent également de la nature ciblée ou non de la pathologie : le médicament d'adresse-t-il à des spécialités médicales particulières ou intéresse-t-il tout le corps médical (spécialiste(s) uniquement ou population médicale élargie) ?

En dehors de ces aspects qui agissent de façon structurelle sur les coûts de commercialisation, c'est cependant l'entreprise qui choisit l'effort financier qu'elle souhaite engager, en fonction de la part de marché et de la pénétration qu'elle vise. Ils ne peuvent donc s'envisager qu'à partir du moment où l'on en sait un peu plus sur la stratégie de promotion.

Les paramètres utilisés dans l'industrie sont les suivants :

- Force de vente mobilisée
- Effort de lancement et de publicité

Ces paramètres sont décidés et évalués en général en fin de développement. Ils sont peu déterminants dans la prise de décision en R&D. Ils peuvent cependant être rédhibitoires pour des pathologies particulièrement peu connues des médecins, dont la population cible est insuffisante.

Il est important de noter que les coûts de commercialisation sont supérieurs aux coûts de R&D, qui sont pourtant jugés élevés (voir évaluation au chapitre 6).

6. Fiabilité de la propriété industrielle

La propriété industrielle diffère selon qu'il s'agit du principe actif ou du produit fini.

- En ce qui concerne le principe actif, il faut distinguer selon s'il s'agit d'une nouvelle entité biologique (NEB) ou chimique (NEC). Aujourd'hui, la plupart des médicaments sont des NEC pour lesquels la propriété industrielle est acquise et le brevet a donc un rôle discriminant faible dans la prise de décision. Mais ceci est remis en question avec la part croissance des biotechnologies et donc des NEB dans la découverte des nouveaux médicaments : nous avons vu que leur accès au droit à la propriété intellectuelle était plus ambiguë et il est important d'évaluer la fiabilité de la propriété industrielle de ces produits. Pour l'instant, ce paramètre joue encore un rôle mineur, sauf dans les firmes de biotechnologies. Dans ce dernier cas, il existe un risque commercial important : les concurrents laissent le produit se développer et ils se manifestent au moment de la commercialisation pour remettre en cause le brevet.
- En ce qui concerne le produit fini, se rajoute la question de la forme galénique : une partie de la recherche galénique est parfois externalisée. Les négociations sur les royalties à verser réduisent la rentabilité du produit.

D'autres dimensions sont à considérer :

- L'étendue du territoire protégé par un brevet. L'entreprise choisit les pays dans lesquels elle va déposer un brevet, qu'elle y commercialise ensuite son produit ou non.
- Le temps de vie du brevet sur ces territoires

Ces deux paramètres ont un impact direct sur la rentabilité future du projet. L'étendue du territoire conditionne la taille du marché. Le temps de vie du brevet conditionne la durée de protection lors de la commercialisation avant que les génériques ne puissent venir concurrencer directement le produit. La question de la propriété industrielle est en général élucidée après la phase I.

b) Le positionnement du projet dans l'environnement interne du laboratoire

1. Les compétences de l'entreprise

La proximité d'un projet par rapport aux compétences de l'entreprise est un paramètre important de la décision. Elles se déclinent en compétences scientifiques et compétences commerciales.

- Les laboratoires pharmaceutiques sont chacun spécialisés dans un ou plusieurs champs thérapeutiques, même s'ils peuvent être présents sur une gamme assez large de pathologies. Pour que leur renommée et leur expertise se maintiennent, ils favorisent les projets qui se situent dans ce(s) champs(s). Ils peuvent également décider de développer une nouvelle compétence dans un champ prometteur, lorsque l'occasion (une nouvelle molécule par exemple) se présente.
- Un projet se positionne également par rapport aux compétences commerciales, représentées par la structure de communication : le réseau de visiteurs médicaux, les filiales locales, les experts contactés pendant les essais cliniques. Dans les pays où le réseau n'est pas présent, des accords de co-marketing sont envisagés avec une entreprise locale ou étrangère qui en a les capacités. Un bon réseau commercial dans un domaine thérapeutique donné représente un investissement très important. Les entreprises ont donc tendance à vouloir amortir ces coûts et à favoriser les projets pour lesquels le réseau est déjà en place. Les coûts de commercialisation pour un projet pour lequel le réseau n'existe pas peuvent être très élevés. Un accord de co-marketing entraîne un partage et donc une perte de rentabilité.

Le maintien d'une compétence acquise

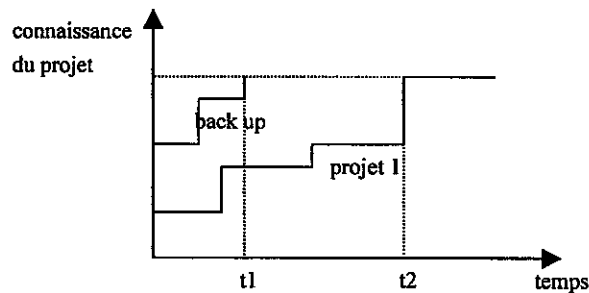
Une question importante dans le choix de projets est le maintien de la compétence acquise par l'entreprise. Une entreprise peut être amenée à conserver un projet en développement, même non rentable intrinsèquement, afin de conserver ses compétences, à la fois scientifiques et commerciales, dans le domaine qu'il a investi auparavant¹⁷. Abandonner le projet peut alors signifier l'abandon de ces compétences et la perte sèche du capital important qui a été nécessaire pour les acquérir. Il s'agit là d'une des raisons du maintien de projets non rentables dans le portefeuille de projets. L'ex-GlaxoWellcome (devenu Glaxo SmithKline depuis la fusion avec SmithKline Beecham) n'a pas conservé ses compétences dans le domaine des anti-ulcéreux après le grand succès commercial de son ancien médicament vedette, le l'Azantac®, dont le brevet est aujourd'hui tombé dans le domaine public. On ne peut plus considérer aujourd'hui que GlaxoWellcome joue un rôle important dans ce type de pathologie. Il a perdu ses compétences de R&D et ses atouts commerciaux. Mais ceci peut relever d'un choix volontaire d'abandon d'un domaine thérapeutique.

Développement de la compétence : impact de l'apprentissage sur un projet back up

Quand une entreprise développe un produit, elle acquiert de la compétence : elle évalue la pharmacologie, l'efficacité, et les différents aspects de la toxicité. Imaginons une molécule qui a deux formes de toxicité : elle a d'une part une toxicité rénale, mais qui n'est pas

¹⁷ Plusieurs personnes présentes à la formation IIR () ont cité ce phénomène.

suffisamment importante pour que le projet soit abandonné. Par ailleurs, on constate une forte toxicité sur une autre partie du corps et ce projet doit être abandonné. L'entreprise a conservé un projet back up et dispose ainsi d'une seconde chance. Du fait de ce qu'elle a appris avec le premier projet, l'entreprise va tout de suite orienter la R&D de manière à définir plus rapidement la nature et l'intensité de la toxicité rénale constatée pour le projet d'origine. Elle peut mettre en place un pan de développement « proof of concept » qui permet de s'affranchir le plus vite possible de ce risque technique.



Autrement dit, le premier projet a un impact sur le risque et la durée de développement du projet back up, car on connaît les endroits où a chuté le projet. Ceci agit directement sur les taux d'attrition du projet.

2. L'adéquation à la stratégie d'entreprise

Nous avons déjà évoqué ce que sont la stratégie d'un laboratoire et son positionnement concurrentiel. L'adéquation entre un projet et cette stratégie générale est un paramètre important de la décision, même s'il intervient de manière plus ou moins formalisée suivant les laboratoires. Il est évidemment contingent au laboratoire lui-même. Il ne concerne pas l'évaluation intrinsèque du produit, mais intervient dans les décisions long terme et d'allocation des ressources. Un projet non intéressant pour une entreprise pourra l'être pour une autre : si par exemple un laboratoire a choisi de limiter, voir d'éliminer le diabète de son portefeuille, un projet de cette spécialité pourra être externalisé sous forme de licence ou tout simplement interrompu.

Certaines entreprises formalisent clairement ce paramètre sous forme d'un critère qualitatif défini par projet ou par domaine thérapeutique. Il intervient dans la gestion du portefeuille de projets, notamment lors de la priorisation et de l'allocation des ressources. Une priorité peut être accordée aux domaines thérapeutiques qui constituent les places fortes de l'entreprise, exprimée par exemple sous forme de budget minimum alloué. Sur les 14 questionnaires qui nous ont été retournés, 71% des répondants affirment que leur entreprise fait intervenir la stratégie sous la forme d'un paramètre formalisé, dont 57% un paramètre qualitatif. Le nombre de réponses est trop faible pour une conclusion fiable, mais il montre l'importance du critère de stratégie dans les décisions des firmes.

c) Paramètres dépendants du contexte extérieur : le marché et la concurrence

L'analyse du marché ainsi que la veille concurrentielle sont des éléments qui ont pris de l'importance dans les décisions go / no go sur les projets. Les entreprises cherchent aujourd'hui à réaliser une imbrication entre marketing stratégique et compétences de recherche afin de mieux anticiper la valeur du projet pour l'entreprise.

1. Le marché potentiel

Le marché potentiel est un élément incontournable de l'évaluation d'un projet puisqu'elles ont un impact direct sur la rentabilité de l'entreprise. Il se décompose en 2 paramètres classiques :

- la taille du marché potentiel
- la part de marché associée.

Il s'agit pour cela d'évaluer la position qu'aura le futur produit sur le marché du médicament. Nous distinguons deux dimensions : le marché tel qu'il existe (arsenal thérapeutique déjà en place) et les concurrents potentiels futurs (i.e. autres produits en cours de développement dans la même indication).

Le marché existant

L'analyse du marché existant permet de faire le point sur les différents médicaments ou traitements déjà utilisés pour la cible thérapeutique visée, leurs caractéristiques et les parts de marché des laboratoires concernés. Il s'agit de positionner le produit par rapport à un besoin médical non couvert. Le marché existant peut avoir différentes configurations :

- La plus intéressante mais aussi la plus rare est celle où aucun traitement n'existe pour la pathologie cible. Le futur médicament sera alors le seul sur le marché.
- Il y a le cas opposé où des traitements efficaces existent déjà pour la pathologie visée. L'innovation est alors mineure (phénomène des me-too). Mais la part de marché que l'entreprise espère obtenir grâce à son réseau commercial est suffisante pour que le médicament soit rentable pour elle. Il s'agit de pathologies dont le marché est large. Les cas des statines (contre le cholestérol) ou des anti-diabétiques (pour le diabète de type II) sont de bonnes illustrations de ces phénomènes.
- Ensuite il y a tous les cas intermédiaires, entre les traitements palliatifs, puis symptomatiques, puis curatifs mais avec des effets secondaires importants. Il s'agit d'évaluer dans quelle direction le nouveau produit positionne son amélioration thérapeutique (meilleure efficacité, meilleure tolérance, population élargie, meilleure qualité de vie...).

Les entreprises évaluent non seulement la taille du marché potentiel, mais aussi sa croissance : s'agit-il d'un marché nouveau, en développement ou mature ? L'évolution des modes de diagnostic va-t-elle favoriser son expansion ? La pathologie évolue-t-elle ou régresse-t-elle sur le plan épidémiologique ? Par exemple on sait que les maladies du vieillissement sont pour un certain nombre en expansion. L'asthme ou le cancer sont également des pathologies dont l'épidémiologie augmente.

La comparaison entre le projet et le marché existant est ajustée au fur et à mesure que se définit la cible thérapeutique, l'efficacité et la tolérance du projet. Ce paramètre est relativement stable. Il est documenté, soit par la personne de l'équipe projet en charge du marketing (si l'entreprise a choisi d'intégrer le marketing à l'équipe projet), soit par le département marketing dans le cas contraire.

Les informations qui documentent ces paramètres proviennent de bases de données nationales et internationales sur d'une part la consommation et les parts de marché des concurrents, et d'autre part la taille du marché (épidémiologie) et sa croissance. Les bases de données épidémiologiques reposent sur des études faites au niveau national. Certains pays ont un niveau de connaissance de la prescription des médicaments et des pathologies traitées plus développé que d'autres. Par exemple, aux Etats-Unis, les Health Maintenance Organizations contrôlent les consommations de ressources de soins pour leurs patients et constituent des bases de données qu'ils peuvent éventuellement commercialiser. Il existe en France des panels produits par des sociétés privées, permettant de connaître les pratiques de prescription des médecins. Les bases de données publiques commencent à se développer, mais les données épidémiologiques sont encore dispersées. Les entreprises travaillent alors par extrapolation pour évaluer les marchés moins bien documentés.

Si souvent les informations disponibles sont jugées plutôt satisfaisantes par les opérationnels¹⁸, les données sur le marché existant reposent sur des informations qui peuvent incomplètes, incertaines ou complexes : la plupart des données et études faites le sont à partir de pathologies pour lesquelles il existe déjà des solutions thérapeutiques ou un intérêt des associations des patients. Pour certaines pathologies, les données épidémiologiques sont soit manquantes, soit trop générales, car les produits aujourd'hui sont de plus en plus ciblés. Pour les projets innovants qui "révèlent" un marché, le marché potentiel peut être particulièrement difficile à évaluer. L'évaluation est plus facile pour des produits visant un marché sur lequel des médicaments sont déjà commercialisés.

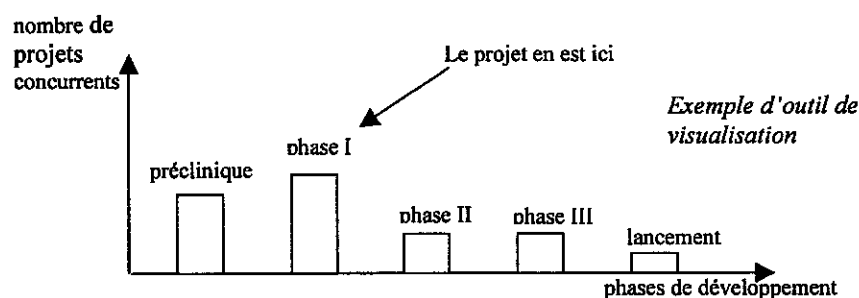
¹⁸ 90% des réponses au questionnaire

La veille concurrentielle

La veille concurrentielle se développe de plus en plus dans le milieu pharmaceutique, particulièrement en terme de poids dans la décision. Elle vise à recenser et estimer les produits en développement dans la même pathologie, qui seraient susceptibles de concurrencer le projet. C'est un élément modificateur qui peut avoir un impact important sur la part de marché future de l'entreprise. Elle implique une veille prospective constante, qui n'est d'ailleurs pas toujours en place dans les entreprises pharmaceutiques.

Plusieurs paramètres permettent de positionner le projet par rapport à cette concurrence potentielle :

- le nombre de produits en développement chez les concurrents susceptible d'interférer avec le marché cible.
- le classement d'arrivée sur le marché : les concurrents sont-ils en avance, en retard par rapport au projet (quelle phase de développement) ?
- Comment le projet se positionne-t-il au niveau efficacité / tolérance par rapport aux projets concurrents potentiels ?



En plus de ce type d'outil de visualisation, les entreprises font des évaluations chiffrées qui permettent de simuler l'impact de l'arrivée d'un nouveau concurrent sur la part de marché de l'entreprise et donc sur la rentabilité potentielle du projet. L'arrivée d'un concurrent peut être l'occasion d'une décision go / no go, en fonction de l'importance de l'impact (projet concurrent très en avance dans le développement ou présentant un meilleur profil efficacité/tolérance).

Il existe des sources d'informations formelles et informelles. Un certain nombre de bases de données internationales (Rdfocus (IMS), PharmaProjects, Addis) regroupent les informations disponibles sur les portefeuilles de projets de firmes. Des entreprises de conseil proposent des analyses plus construites de la concurrence dans différentes pathologies. Par ailleurs, une bonne partie de l'information sur les portefeuilles de projets des concurrents se transmet de façon informelle lors de colloques ou congrès scientifiques.

Les informations formelles sont communiquées par les laboratoires eux-mêmes, sous forme de colloques ou de publications dans des revues scientifiques. Il peut paraître surprenant que les laboratoires pharmaceutiques publient une grande partie de leurs résultats, alors que le marché est très concurrentiel. Le plus grand secret est gardé sur l'activité en cours tant que le projet ne dépasse pas les essais précliniques à partir desquels les résultats commencent à être communiqués. L'observation de la concurrence est alors plus facile, même si quelques années se sont déjà écoulées depuis le lancement de la recherche. Il existe deux raisons principales à cela.

- La dépendance vis-à-vis de la bourse est un élément explicatif. La publication permet de rassurer les actionnaires sur la rentabilité future de l'entreprise. Pour preuve, l'annonce du développement d'un produit à fort potentiel est en général suivi d'une montée en bourse de l'entreprise, et inversement dans le cas d'un échec¹⁹. Une tendance souvent citée par les personnes que nous avons rencontrées est que les laboratoires les plus concernés par la nécessité de communiquer sont ceux qui sont les plus dépendants de la bourse. C'est le cas des plus grands laboratoires. Les laboratoires familiaux sont au contraire indépendants de la bourse et peuvent se permettre de moins publier, pour par exemple se protéger du rachat de leurs produits. Le laboratoire pharmaceutique Servier publie très peu ses résultats en amont du développement et développe en interne uniquement ses propres projets. Il est difficile de connaître son portefeuille de projets en développement. Mais ce type de fonctionnement est de plus en plus rare aujourd'hui.
- La communication vis-à-vis des médecins est également un élément important pour le succès d'un produit. Elle prépare la mise sur le marché future et aide à la crédibilité vis-à-vis du corps médical, non seulement du produit, mais également des compétences du laboratoire dans le même domaine thérapeutique globalement.

Nous avons recensé plusieurs sources d'incertitudes sur ces informations :

- Il peut exister un retard et de l'incomplétude dans l'information fournie. Toutes les informations concernant un projet ne sont pas publiées ou le sont avec un délai, ce qui pose le problème de l'obsolescence des bases de données.
- Les raisons d'un abandon en cours de développement sont rarement connues. Le laboratoire ou les médecins chargés de la réalisation des essais cliniques publient uniquement les résultats positifs. La conséquence en est qu'il est souvent difficile de connaître ces raisons : s'agit-il de questions stratégiques ou de difficultés propres au produit (toxicité trop élevée par exemple) ou bien d'informations quelconques, non encore partagées par les laboratoires ?

¹⁹ Le suivi quotidien de la revue de presse de la revue "Pharmaceutiques" nous a permis de constater le quasi-parallélisme entre la caractéristique de l'annonce sur un projet (bonne ou mauvaise) et la variation de la valeur de l'action de l'entreprise.

- La concurrence est en évolution permanente et il peut être difficile de mettre à jour les données de façon systématique.
- La fiabilité accordée aux informations informelles récupérées lors des congrès : elle est à relativiser pour des questions de subjectivité du rapporteur ou de fiabilité intrinsèque de l'information.

Dans l'évaluation du marché (présent, futur, concurrence), les laboratoires possèdent dans les grandes lignes les mêmes informations, que chacun traite en interne selon ses méthodes propres, plus ou moins formalisées et standardisées au sein de l'entreprise. Il nous semble que la difficulté d'exploitation repose davantage sur l'incertitude associée que sur les méthodes qui visent à les « faire parler ».

Nous avons repéré dans nos entretiens des différences dans l'importance accordée à la fonction d'évaluation du marché potentiel des projets : elle peut être présente ou non au sein de l'équipe projet. La veille concurrentielle peut être par ailleurs plus ou moins développée suivant les entreprises. Soulignons pour notre sujet que la marge d'action des pouvoirs publics est plus réduite dans le cas où le marketing a un poids important, car le processus de décision est davantage encadré par ce critère.

2. Le prix

Nous nous plaçons ici dans le cas des pays dans lesquels les laboratoires pharmaceutiques font la plupart de leur chiffre d'affaire, c'est à dire les pays développés.

La première étape consiste à évaluer la volonté et la possibilité du pays à rembourser le produit. Dans le cas contraire, il s'agit d'évaluer la propension à payer des patients. Dans certains cas, les laboratoires choisissent de ne pas demander le remboursement (c'est le cas du Viagra® par exemple). Mais nous mettons de côté ce type de produits qui traitent davantage de qualité de vie et sont assez rares. La plupart des entreprises ont un intérêt direct à demander et obtenir une prise en charge de leurs produits par les institutions concernées.

Le prix dépend directement des systèmes de prise en charge des soins et des politiques publiques du médicament des pays. En Europe, le prix et le mode de prise en charge du médicament sont réglementés directement²⁰ ou indirectement²¹ par les instances publiques. En France, la prise en charge est définie par le taux de remboursement par la sécurité sociale. Aux USA, la maladie est prise en charge par des organismes privés, les HMO (Health Maintenance Organization). Les laboratoires pharmaceutiques négocient les prix avec eux.

²⁰ C'est le cas de la France qui fixe directement les prix après négociation entre le ministère de la santé et l'entreprise (voir chapitre II).

²¹ C'est le cas de l'Allemagne et de l'Angleterre pour la fixation du prix : le premier utilise un système de prix de référence, le second le contrôle des profits (voir chapitre II).

Plaçons-nous dans un premier temps dans le cas des pays où il existe une forme de contrôle des prix par les pouvoirs publics. C'est le jugement futur des pouvoirs publics sur le médicament potentiel que les entreprises cherchent à évaluer pendant le développement du projet parce que le prix et le mode de prise en charge sont des composantes essentielles de la rentabilité. Notons que les discussions sur le prix et le mode de prise en charge débutent seulement une fois que le produit est développé. Aucun signal n'est donné avant les phases d'admission du médicament. Les laboratoires doivent donc faire des hypothèses sur le comportement qu'auront les instances réglementaires vis à vis de leur produit. Ils se basent pour cela sur l'observation de l'existant, et étudient notamment, dans le cas de la France, les prix pratiqués et le mode prise en charge pour la même gamme thérapeutique.

Ajoutons que le moment de la négociation du prix recouvre une dimension politique difficile à appréhender qui fait souvent intervenir la direction générale de l'entreprise concernée. Mais cette dimension n'intervient qu'à cet instant : nous faisons l'hypothèse que le paramètre utilisé dans la prise de décision ne la prend pas en compte et que l'évaluation de prix reste intrinsèque au produit. Les personnes chargées de calculer le prix reconnaissent qu'il est difficile de savoir comment il est négocié après l'AMM, mais leur calcul correspond toutefois à l'ordre de grandeur.

Dans le cas des USA, nous pouvons dire que les HMO sont un équivalent des « pouvoirs publics » pour la fixation du prix.

Pour généraliser ce que recouvre ce paramètre, disons que le laboratoire cherche à évaluer la valeur que donnera le futur acheteur (pouvoirs publics, assurances publiques ou privées, HMO) au produit, afin de prévoir le prix et le mode de prise en charge du produit qui ont un impact direct sur la rentabilité. Nous appellerons ce paramètre « acceptabilité du médicament ».

d) Une agrégation (non exhaustive) largement utilisée : la rentabilité

L'industrie pharmaceutique fonctionne sur une base concurrentielle, chaque entreprise cherchant à maintenir ou accroître sa part de marché et les profits distribués aux actionnaires (valeur de la firme). La rentabilité est une forme d'agrégation logiquement très utilisée comme dans toute entreprise. Elle est un indicateur synthétique (même si non exhaustif) de la valeur du projet pour l'entreprise.

La rentabilité peut être décomposée en « revenu » et « coûts » :

- Le revenu agrège la taille de marché, la part du marché ainsi que le prix et le remboursement.
- Les coûts regroupent les coûts de R&D, de production et de promotion.

La rentabilité n'est pas simple à évaluer car elle est à la croisée entre différentes disciplines : épidémiologie, marketing stratégique et connaissance scientifique du produit.

L'indicateur de rentabilité le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique aujourd'hui est la valeur actualisée nette (VAN), ou Net Present Value (NPV) en anglais²². Les calculs de NPV sont utilisés dans de nombreux secteurs industriels et en particulier dans l'évaluation de projets. Il s'agit d'un langage parlant pour tout le monde, même s'il ne permet de rendre compte de toutes les dimensions du projet. Nous allons dans un premier temps détailler ce qu'il recouvre, et ensuite présenter les autres indicateurs de rentabilité.

La valeur actualisée nette (VAN ou NPV)

Il s'agit de l'indicateur de rentabilité le plus exhaustif et le plus utilisé aujourd'hui dans l'industrie pharmaceutique. Il se calcule de la façon suivante :

$$NPV = -I + \sum_n \frac{R_n - C_n}{(1+r)^n}$$

Où : - I : investissement initial
 - R_n : revenu annuel net
 - C_n : coûts annuels
 - r : facteur d'escompte

La somme correspond aux années de commercialisation. Elle est calculée sur 15 ou 20 ans suivant les entreprises (correspond au cycle de vie du produit).

La NPV prend en compte des paramètres importants comme le temps, les marges et l'investissement. Elle permet également de rendre compte de la préférence pour les flux immédiats par l'intermédiaire du taux d'escompte. Elle intègre le cycle de vie du produit.

L'inconvénient majeur de la NPV est qu'elle favorise systématiquement les projets en phase avancée et défavorise les projets en phase précoce. En effet, plus on s'éloigne de l'année en cours, plus le taux d'escompte joue un rôle important : les cash-flows sont divisés par $(1+r)^n$. Si on considère qu'il faut 4 ans pour passer de la phase I à la phase de commercialisation, il y a un facteur $(1+r)^4$ entre un projet P₁ en phase I et le même projet en voie de commercialisation P_c.

La NPV, comme les autres indicateurs, induit ainsi un biais dans la prise de décision : si elle n'est pas utilisée correctement, elle « tue » les projets en amont du développement (cela est déjà arrivé dans l'industrie, même si maintenant les grandes entreprises connaissent ce biais). La NPV favorise également les stratégies de lancement rapide : selon le critère de la NPV, il vaut mieux lancer le produit sur tous les marchés plutôt que d'organiser des lancements progressifs car le taux d'escompte dévalorise les reports de commercialisation dans le temps.

²² Les laboratoires pharmaceutiques français utilisent le terme anglais, probablement du fait du caractère international de la commercialisation pharmaceutique.

Il faut que l'entreprise ait la puissance financière pour le faire, et seuls les géants de la pharmacie ont les moyens de ce type de stratégie.

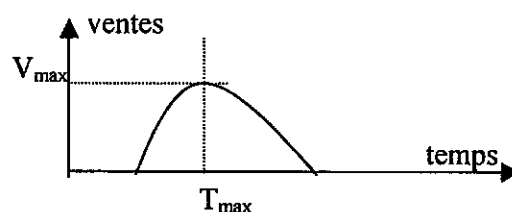
Certaines entreprises font jouer à la NPV un rôle d'indicateur pour les décisions go / no go (utilisation citée dans nos entretiens et lors de la formation IIR) : elles décident qu'en dessous d'un certain seuil de NPV le projet est abandonné. Un benchmark est organisé au sein de l'entreprise pour fixer cette limite. Ce type de méthode élimine beaucoup de projets et seules les grandes entreprises peuvent se permettre d'être aussi exigeantes²³.

Une autre limite de cet indicateur est qu'il est relativement complexe et pose le problème des boîtes noires dans les entreprises : manque de transparence des modes d'évaluation (et donc manque de fiabilité), compréhension par les utilisateurs de ce qu'il recouvre.

D'autres indicateurs de rentabilité

D'autres indicateurs peuvent être utilisés pour la rentabilité :

- Le pic de vente est caractérisé par le montant maximum atteint par les ventes et le temps auquel ce pic est atteint. Cet indicateur ne rend pas compte de l'investissement initial.



- Le retour sur investissement (ou Return On Investment) et le temps de récupération (pay out time).

Il s'agit de deux indicateurs similaires, le premier étant le quotient de l'investissement initial par le profit annuel moyen, le second le quotient de l'investissement initial par le flux net annuel de trésorerie. Ils sont très utilisés dans l'industrie et s'interprètent comme le temps nécessaire pour récupérer l'investissement. Ces indicateurs ne rendent pas compte de la répartition dans le temps des revenus du projet, ni donc de l'actualisation des flux financiers. Ils défavorisent les projets nécessitant un investissement massif sur le long terme : le pay off est fondé sur un temps de récupération de la mise initiale.

- La probabilisation des paramètres

Citons simplement l'espérance de la NPV qui prend en compte le paramètre « risque » (probabilité d'aller jusqu'à l'AMM). Ce type de paramètre est utile essentiellement pour évaluer la valeur globale du portefeuille de projets mais a peu de sens en gestion monoprojet.

²³ Formation IIR

La fiabilité des indicateurs financiers

La fiabilité des données financières est directement liée à celle des paramètres qu'elle agrège. Les problèmes d'incertitude que nous avons décrits pour chacun d'entre eux se reportent sur le calcul de la rentabilité. Sa variance diminue progressivement au cours du processus de développement, et de ce fait il prend de l'importance dans les phases aval. Seule la phase III permet d'obtenir des informations complètes. Dans les phases amont du processus de décision, l'évaluation de la rentabilité reste très incertaine. On observe d'ailleurs des différences dans la façon de l'évaluer entre les laboratoires pharmaceutiques.

Le paramètre « rentabilité » est beaucoup plus utilisé dans les phases aval et tout particulièrement dans le passage de la phase II à la phase III. En effet, les choix de dose ont été effectués et des hypothèses plus solides ont été faites sur la cible thérapeutique et le ratio tolérance/efficacité du produit. Ceci a permis de rétrécir la fourchette dans laquelle est évaluée la rentabilité du produit, qui reste cependant une fourchette puisque les résultats de la phase III viendront confirmer ou modifier dans un sens ou dans un autre ces hypothèses.

Une autre limite importante des indicateurs de rentabilité est qu'ils ne permettent pas de comparer deux projets de façon exhaustive, et ce pour plusieurs raisons :

- Deux projets peuvent par exemple avoir la même NPV mais représenter des profils très différents, l'un nécessitant un investissement très élevé mais induisant des ventes potentielles élevées, l'autre inversement représentant un investissement faible, mais des ventes plus faibles. Dans un environnement où les ressources sont limitées, la distinction a son importance. De plus, ces deux profils ne représentent pas le même risque financier.
- Les indicateurs de rentabilité ne rendent pas compte de l'importance stratégique du projet pour l'entreprise.
- Ils ne rendent pour la plupart pas compte du risque associé au projet (en terme de probabilité de commercialisation)

Conclusion

Etant donné le fort taux d'échec de projets dans cette industrie, l'incertitude technique constitue un élément très structurant de la prise de décision. L'échec pour des raisons techniques est à l'origine de la plus grande partie des abandons. Contrairement à des secteurs tels que l'automobile ou l'informatique, la marge de manœuvre pour remodeler le produit de façon à le faire coller aux objectifs qui lui sont assignés est relativement faible : dans un sens, une nouvelle molécule chimique ou biologique « fait ce qu'elle veut » même si on peut améliorer à la marge les effets secondaires ou la pharmacologie du produit en modifiant sa

structure chimique. L'objectif du processus de développement est d'accroître la connaissance sur les effets potentiels du produit. Le processus de décision est ainsi structuré par une incertitude forte et assez peu maîtrisable.

Il y a une hétérogénéité entre les projets sur ce paramètre : les projets basés sur une technologie mature sont moins risqués que ceux basés sur une technologie ou sur des connaissances nouvelles. Ces derniers constituent pour la société les projets les plus intéressants selon le critère de santé publique : ils peuvent donner suite à une innovation thérapeutique majeure ou bien poser les bases d'une technologie nouvelle qui pourra par la suite s'avérer éventuellement fructueuse en termes d'amélioration thérapeutique. Pour l'entreprise, l'enjeu est de rattacher ce risque au potentiel de ventes du projet. Car il peut aussi bien s'agir de block-busters si le marché auquel il se rattache est élevé que de projets non rentables dans le cas contraire (maladies rares par exemple).

DiMasi (1995) a fait une enquête auprès de 36 entreprises américaines qui a permis de mettre en évidence les raisons d'un abandon de projet, et leur importance relative : 26% sont abandonnés pour des raisons de sécurité, 41% pour des raisons d'efficacité, et 29% pour des raisons économiques. Il montre l'importance des facteurs techniques, mais montre également (article de 2001) que les facteurs économiques prennent une part grandissante dans les décisions go / no go sur les projets et qu'ils jouent un rôle de plus en plus précoce alors que l'article de 1995 montrait que le facteur économique intervenait tard dans le développement en tant que facteur de décision.

Les compétences de l'entreprise et sa stratégie sont également des éléments structurants de la prise de décision sur les projets. Les compétences peuvent constituer une rigidité si elles ne sont pas renouvelées, mais l'industrie pharmaceutique a démontré sa capacité à s'approprier de nouvelles technologies quand nécessaire. Elle est en passe de le faire avec les biotechnologies même si la répartition des rôles met en jeu un nouvel acteur : les firmes de biotechnologies. Pour notre sujet, nous devons prendre en compte ce paramètre : il serait inutile de proposer des incitations dans des secteurs thérapeutiques pour lesquels la base de connaissance des entreprises est insuffisante pour envisager une innovation.

La formalisation de la stratégie dans le processus de choix permet d'éliminer plus rapidement les projets « non alignés » de l'entonnoir de la R&D interne. Le marché des licences, qui est en augmentation, est une porte de sortie pour ces produits, ce qui est positif à la fois pour les entreprises qui peuvent ainsi valoriser leurs projets et sur le plan de la santé publique puisque cela permet d'éviter des abandons de projets.

Nous avons vu que la qualité des données épidémiologiques qui permettent d'évaluer le marché potentiel diffère selon la nature du projet. Le « profil commercial » de chaque médicament n'est donc pas connu de manière égale. Nous faisons l'hypothèse que les choix internes favorisent les produits pour lesquels les informations sont disponibles. Il en résulte un

biais systématique dans la décision. Bien entendu la comparaison entre projets est complexe : les marchés peu connus sont aussi caractérisés par une faible concurrence (sauf lorsque des laboratoires concurrents développent une nouvelle molécule pour la même indication). Ils sont donc intéressants sur cette autre dimension, même s'ils peuvent générer des coûts de développement et de marketing plus élevés. Il s'agit alors de faire un compromis entre les différents critères antagonistes. Notre hypothèse est simplement qu'à rentabilité égale, les projets dont les informations sont plus fiables sont favorisés par rapport à ceux qui sont mal documentés.

La deuxième hypothèse suit le même raisonnement que le précédent, mais vis-à-vis du paramètre « acceptabilité du produit » et non plus « taille et part de marché ». Il n'existe pas en Europe de signaux explicites des pouvoirs publics permettant à un laboratoire pharmaceutique d'évaluer, pendant le développement, la valeur que donnera le futur acheteur à son produit. Nous avons vu que les entreprises se basaient donc sur l'existant. Ainsi sont mieux documentés les produits visant des pathologies qui disposent déjà de traitements. Un biais systématique évident est donc que tous les projets ne sont pas égaux vis-à-vis de l'incertitude sur l'acceptabilité du produit par les instances réglementaires (privées dans le cas des USA). Nous observons néanmoins aujourd'hui une volonté politique de mieux valoriser les innovations thérapeutiques majeures.

Par ailleurs, lorsque l'on dispose de peu d'informations pour l'évaluation de paramètres tels que la taille de marché et le prix, il peut y avoir une tendance des personnes les documentant à une sous-évaluation : l'évaluation est donnée à minima de l'anticipation pour des raisons d'aversion pour le risque. Ce phénomène renforce le mécanisme des biais de sélection.

Plus généralement, nous faisons une hypothèse de préférence pour le certain. La réduction "intelligente" de ces incertitudes ne serait-elle pas positive à la fois pour le laboratoire pharmaceutique par rapport aux critères de rentabilité et pour les pouvoirs publics selon leur objectif d'amélioration de la santé publique ? Cette réduction serait renforcée par le fait que les entreprises ont tendance à sous-évaluer les projets en l'absence d'informations jugées fiables.

Si nous analysons maintenant un à un les critères de décision employés par les firmes, nous pouvons dégager ceux sur lesquels les pouvoirs publics seraient susceptibles d'agir. Il est difficile d'agir sur le potentiel technique et sur le risque associé d'un projet, car ils lui sont intrinsèques. Il serait par contre possible d'agir sur le risque financier que représente cette incertitude par une participation publique aux coûts de R&D. Les autres variables de décisions que nous identifions comme pouvant être influencées par les pouvoirs publics sont les suivantes :

- La durée du brevet : ce sont les pouvoirs publics qui fixent la durée du brevet. Ils sont donc susceptibles de prolonger sa validité quand ils le jugent pertinent.

- Les compétences de l'entreprise : nous avons vu qu'elles étaient liées entre autres liées à la base de connaissances fondamentales initiées par la recherche publique, dans laquelle la puissance publique a un rôle direct. Il y aurait donc là également une marge d'action.
- La taille du marché. Les pouvoirs publics ont une marge d'action en ce qui concerne la qualité de l'information épidémiologique.
- Le prix : les pouvoirs publics ou systèmes privés d'assurance maladie ont un pouvoir d'action direct sur cette variable, qui constitue d'ailleurs souvent le nerf de la guerre entre les deux types d'institutions.
- La stratégie d'entreprise qui définit les domaines de recherche prioritaires. La puissance publique peut par exemple annoncer son intérêt pour un type particulier de recherche et ainsi orienter les choix des entreprises, à condition qu'une rente soit garantie.

Nous voyons ici se structurer des zones d'action potentielles pour la puissance publique afin d'infléchir les choix des entreprises dans le sens de la santé publique. La description que nous avons donnée des déterminants de la décision sur les projets reste cependant incomplète. Le choix de projets est structuré dans l'industrie pharmaceutique selon une logique de portefeuille qui répond à des objectifs précis de l'entreprise.

VI - LA PROBLÉMATIQUE MULTIPROJET : GESTION DU PORTEFEUILLE DE PROJETS DE R&D

La gestion de projets ne suffit pas à expliquer les déterminants du déroulement de la vie d'un projet. Plusieurs raisons font qu'un projet est influencé par l'ensemble des autres projets :

- Il peut y avoir des conflits de ressources financières, humaines et/ou matérielles,
- Le paysage global du portefeuille doit répondre à la stratégie générale de l'entreprise,
- L'entreprise doit assurer sa pérennité en maintenant un flux de projets continu.

Ainsi, l'entreprise doit gérer « intelligemment » l'ensemble de ses projets en développement afin d'obtenir un portefeuille cohérent avec ses ressources et ses impératifs. La gestion multiprojet a donc une influence directe sur la vie des projets en développement et peut conduire à des décisions go / no go. Les critères cités précédemment, qui expriment la valeur d'un projet pour l'entreprise, interviennent directement dans la gestion du portefeuille qui procède à un regroupement des informations sur chacun des projets.

On constate aujourd'hui une instrumentalisation de la problématique multiprojet dans les entreprises : le management de portefeuille de projets et ses outils constituent un thème en plein développement²⁴.

V.1. Les problématiques

a) La question de départ

Historiquement, la gestion de portefeuille a été créée pour l'industrie pétrochimique. Les choix sont du type : "Doit-on construire une usine ? Doit-on explorer le champ pétrolier ?". Il s'agit d'évaluer la faisabilité technologique versus la valeur économique, avec la notion de risque sous-jacente. La problématique s'inscrit dans le cadre de projets irréversibles : une fois la décision prise, il est impossible de faire marche arrière. L'évaluation est donc faite une fois pour toutes. Les investissements sont effectués de façon massive sur un temps très court, alors que la période d'exploitation est très longue (si les anticipations s'avèrent justes).

La problématique de l'industrie pharmaceutique est différente de celle de l'industrie pétrochimique. Nous l'avons vu, l'évaluation des projets est évolutive et la décision de go / no go peut être révisée à presque²⁵ tous les moments du développement du médicament. Les investissements sont progressifs et la période d'exploitation est plus courte que dans l'industrie pétrochimique.

A l'origine, le portfolio management a été utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour répondre à une contrainte financière grandissante : depuis les années 80, les entreprises n'ont plus les moyens de pourvoir au développement de tous leurs projets. Il a donc fallu faire des choix. La problématique des ressources et de l'optimisation de leur allocation est apparue. Jusque là, la gestion du portefeuille était essentiellement une logique de planification.

Le portfolio management s'est beaucoup développé et va continuer de le faire : selon une enquête menée auprès de 200 industries, l'utilisation du portfolio management va passer de 21% des entreprises en 1999, à 55% en 2005 et à 80% en 2010²⁶.

En dehors de l'aspect « aide à la décision », le développement du portfolio management se situe dans un contexte d'exigence de visibilité de la sphère financière. Ce phénomène participe au développement d'une gestion plus objectivée de la R&D car il crée un besoin d'explicitation de la prise de décision, une nécessité de communication et de transparence sur ses modalités.

²⁴ Sharpe & Keelin, 1998

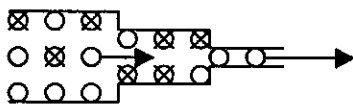
²⁵ "presque" correspond aux investissements de phase III: le lancement d'un essai peut représenter un investissement lourd et irréversible. Nous sommes alors déjà en fin de développement du projet.

²⁶ Source : formation IIR

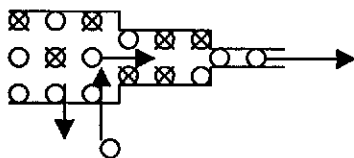
b) Les problématiques

Le modèle de l'entonnoir

Une des caractéristiques importantes de la R&D pharmaceutique est qu'elle est structurée selon le modèle de l'entonnoir : les projets en début de développement sont nombreux et ils sont éliminés progressivement au fur et à mesure de leur avancement dans l'entonnoir pour des raisons d'échecs techniques ou de choix financiers. Seul un nombre restreint d'élus termine le parcours et constitue les cash-flows futurs de l'entreprise. Dans ce modèle, les projets sont développés en interne uniquement et soumis à une enveloppe budgétaire fixe.



Le modèle de l'entonnoir poreux est venu compléter cette notion pour rendre compte de l'accroissement de l'échange de licences inter-entreprises²⁷. Aujourd'hui, un laboratoire pharmaceutique peut envisager pour un projet un développement en interne ou une externalisation, ce qui est un autre moyen de tirer des rentes de la recherche effectuée. Dans ce modèle l'enveloppe budgétaire est variable car des projets peuvent être valorisés sans affecter les ressources internes. L'entonnoir est « poreux » : les projets peuvent en sortir sans pour autant être abandonnés. D'autres projets peuvent également rentrer dans le portefeuille à un stade ou à un autre, selon les opportunités de licences disponibles à l'extérieur de l'entreprise.



Le projet a alors deux valeurs : celle qu'il constitue s'il est développé en interne (le risque est plus grand mais la rentabilité en cas de succès est plus grande) et celle qu'il constitue s'il est externalisé (le risque est moins grand pour l'entreprise, mais la rente est également plus faible). C'est dans ce contexte qu'évolue aujourd'hui la gestion du portefeuille de projets.

Deux types de portfolio management

Par ailleurs, l'utilisation du portfolio management s'est enrichie de notions permettant de répondre aux problématiques de l'industrie pharmaceutique. Il touche des acteurs différents, et des « routines » différentes : définition de la stratégie d'entreprise, allocation budgétaire et planification, communication entre le niveau projet et les stades décisionnaires supérieurs et

²⁷ Bayart, Bonhomme & Midler, 2000

communication auprès des actionnaires qui demandent à être informés sur le potentiel de la R&D interne. Nous distinguons ainsi deux types de portfolio management²⁸.

Le « portfolio management stratégique » répond à la problématique de l'équilibre global du portefeuille. Il s'agit de gérer la répartition des projets sur trois axes principaux : la rentabilité, le risque et l'adéquation à la stratégie de l'entreprise (i.e. les axes thérapeutiques qu'elle a jugés prioritaires ou au contraire mineurs).

Parallèlement, il faut prendre en compte l'évolution dans le temps du portefeuille. Les projets en fin de développement sont les moins risqués. Il peut donc être tentant à court terme de financer ces projets plus rentables dans l'immédiat et moins risqués, mais les projets en début de développement constituent les cash-flows de demain et il est nécessaire d'établir une logique de continuité des flux de projets aux différentes phases de la R&D : il s'agit d'évaluer le nombre de projets nécessaires dans chaque phase de développement afin d'assurer la continuité du flux de produits commercialisés par l'entreprise.

Le portfolio management stratégique a une finalité de planification globale de l'activité prenant en compte l'équilibre financier du groupe. La cohérence entre les projets et les produits commercialisés est étudiée à ce stade et constitue un enjeu majeur de la stratégie d'entreprise.

Notons que les outils proposés pour ce type de décision sont en particulier adaptés dans le cas des fusions d'entreprises qui nécessitent des fusions de portefeuille. Les outils de management de portefeuille proposent des outils communs qui sont une base pour faire émerger les logiques hétérogènes qui sous-tendent les décisions dans chacune des entreprises.

Le « portfolio management opérationnel » a pour objectif la gestion des projets individuellement selon une logique de portefeuille. C'est ici que se traite la question de l'allocation effective des ressources. L'objectif est de mettre en évidence les conflits de ressource et de déterminer les projets qui y auront accès en premier lieu. Les projets sont priorisés en fonction des critères que nous avons décrits plus haut. "L'optimisation"²⁹ de l'allocation des ressources humaines et financières a ensuite lieu.

Il s'agit également de gérer les ressources lors d'événements aléatoires : un retard sur un projet par exemple mobilise des ressources supplémentaires ; l'abandon d'un projet au contraire libère des ressources.

²⁸ Source : Formation IIR

²⁹ Le terme optimisation est bien sûr abusif, mais il s'agit du terme consacré dans l'industrie, terme utilisé par les vendeurs des outils de gestion de portefeuille.

Le dilemme émiettement / focalisation

Un paramètre important de la décision go / no go sur les projets est le choix du nombre de projets que l'entreprise souhaite poursuivre aux différents stades du développement. Pour faire ce choix, il est nécessaire de trouver le meilleur compromis entre deux logiques. La première consisterait à choisir de financer tous les projets de façon concomitante, tant qu'ils répondent à des critères techniques et économiques satisfaisants pour l'entreprise. Le danger de ce type d'approche est le ralentissement du déroulement global des projets qui doivent se partager des ressources rares. Ce mode de gestion des ressources rend difficile l'accélération du développement d'un projet particulier, ce qui peut être problématique étant donné l'importance du temps dans la R&D. A l'opposé, l'entreprise pourrait choisir de miser essentiellement sur les projets à fort potentiel de rentabilité ou à faible risque et abandonner les projets qui ne répondent pas à ces critères. Cette logique « blockbusters » poussée à l'extrême tue de nombreux projets dans l'entonnoir. Les projets abandonnés n'ont pas le temps de démontrer leur potentiel éventuel : l'exploration plus avant de ces projets aurait pu permettre de mettre en évidence leur valeur pour l'entreprise.

La deuxième approche semble bien décrire la tendance actuelle au sein des grandes entreprises, tendance qui est vécue par celles-ci comme une intervention des actionnaires sur le processus de choix de R&D³⁰. Ceux-ci affichent une préférence forte pour les projets à fort potentiel ou à faible risque et restent sceptiques sur les projets dont la rente est aléatoire et le risque technique élevé. C'est un comportement d'aversion au risque marqué. Cette logique poussée à l'extrême présente un danger à long terme : celui, comme nous l'avons précisé précédemment, de ne pas pouvoir assurer des flux de produits suffisants, mais aussi de diminuer le capital de compétences de l'entreprise. Reste à savoir si les actionnaires ajusteront leur comportement à ce risque. Du point de vue social, cette logique de choix constitue une barrière à la découverte de nouveaux traitements dans les secteurs thérapeutiques où la rentabilité est insuffisante ou difficile à évaluer.

Lemoine (1999/2000) conforte le danger d'une approche aussi tranchée : « Certes la pression accrue des actionnaires, notamment des fonds de pension, avive la contradiction entre une rentabilité élevée de l'investissement sur le court terme et une recherche et développement longue coûteuse et aléatoire. La recherche de gain de productivité dans tous les domaines d'activité du laboratoire bute sur un niveau incompressible et fait chuter le taux de rentabilité en l'absence de molécule innovante. ».

³⁰ De l'avis du formateur de la formation IIR et confirmé par de nombreux participants.

c) La logique de portefeuille : une explication de l'existence des me-too

Rappelons que nous avons distingué deux définitions de l'innovation pharmaceutique : l'innovation technologique (nouvelle entité chimique ou biologique) et l'innovation thérapeutique (traitement qui présente une amélioration thérapeutique en comparaison des thérapies existantes). Une innovation technologique peut ne pas être une innovation thérapeutique si le médicament développé ne présente pas d'amélioration par rapport aux produits concurrents. Il arrive fréquemment que plusieurs laboratoires commercialisent des principes actifs différents sur une même indication, et ceci dans un intervalle de temps relativement court. Ceux qui arrivent sur le marché à la suite de la première innovation commercialisée et présentent un apport thérapeutique marginal sont appelés les « me-too », ou médicaments « moi-aussi » en traduction littérale. Plusieurs phénomènes relevant de la logique de portefeuille participent à l'existence de ces médicaments semblables sur le plan thérapeutique mais avec des principes actifs différents :

- Les laboratoires pharmaceutiques ont accès aux mêmes bases de connaissance fondamentale. De plus, ils connaissent les marchés porteurs et ont accès aux mêmes bases de données épidémiologiques. Il arrive donc fréquemment que plusieurs laboratoires démarrent en même temps un programme de recherche sur des bases de connaissances similaires. Ils explorent alors des voies technologiques plus ou moins différentes qui augmentent les chances pour la société de voir aboutir une innovation thérapeutique. Celui dont le développement est le plus avancé est le premier à commercialiser le produit (rappelons que c'est une des raisons de l'importance cruciale du temps dans le développement d'un nouveau médicament). Ceux qui arrivent ensuite sont considérés comme me-too mais ils relèvent du même processus d'innovation que le précédent. Il ne s'agit pas véritablement de copies et les mécanismes d'action employés peuvent être différents.
- Il existe également des explications qui relèvent de la stratégie d'entreprise et du jeu de la concurrence qui anime cette stratégie : les effets de gamme. Les effets de gamme naissent de la synergie qu'il est nécessaire d'établir entre projets en développement et projets commercialisés. Lorsqu'un laboratoire met sur le marché une molécule « block-buster », qui représente une innovation majeure dans un champ thérapeutique donné, les laboratoires qui ont une position forte dans ce même domaine thérapeutique vont avoir tendance à développer une molécule analogue. Un laboratoire veut en effet avoir une gamme de produits complète sur une pathologie dans laquelle il est présent. Cela lui permet de conserver une bonne image de marque auprès des prescripteurs qui continuent à le considérer comme l'expert du domaine. Par ailleurs, la constitution de gammes permet un amortissement des coûts marketing. Dans le cas où le projet peut être co-prescrit avec un produit commercialisé de l'entreprise, il y a effet de levier car il y a corrélation des ventes de l'un à l'autre. Ce type de

projets représente un intérêt majeur : ils sont moins risqués, surtout s'ils emploient le même mécanisme d'action que le ou les prédécesseurs. Il s'agit d'une décision volontaire de la part de l'entreprise qui intervient très en amont au niveau du choix des programmes de recherche. Ces projets auront un poids important au moment de l'allocation des ressources, car leur valeur stratégique est forte. Soulignons que le maintien de la compétence scientifique interne dans le champ thérapeutique concerné est un autre élément pouvant également intervenir dans ce type de choix.

Enfin, notons que le mimétisme stratégique est sûrement un élément important dans le choix de développement de produits analogues à ceux des concurrents, et qui participe aux deux mécanismes que nous venons de décrire. Dumez & Jeunemaître (1997) distinguent deux mécanismes qui génèrent le mimétisme stratégique :

- La « trappe à connaissance » est le mécanisme qui conduit une entreprise à revenir sur ses décisions initiales et à copier une entreprise concurrente, en l'absence d'information sur les fondements de la décision du concurrent. La firme peut avoir tendance à faire comme les autres pour prendre moins de risque. Cela peut se produire en situation de choix risqué : imaginons une entreprise pharmaceutique qui dispose d'une technologie qui n'a pas fait ses preuves ou que ses compétences sont vieillissantes. Une entreprise concurrente développe une technologie nouvelle en interne. Elle peut choisir de copier cette technologie en supposant que l'entreprise a des informations dont elle-même ne dispose pas. C'est certainement un phénomène qui existe dans l'industrie pharmaceutique, mais il est difficile pour nous de l'identifier dans le contexte de notre étude. C'est un mécanisme peu palpable sur lequel les pouvoirs publics peuvent difficilement agir.
- Le mimétisme peut également se produire par l'intermédiaire des échanges de connaissances. Dumez & Jeunemaître (1997) illustrent dans le cas de l'industrie cimentière un mimétisme sur les décisions de fusion / acquisition et sur les vagues de diversification qui ont été à la mode dans ce secteur, de façon plus ou moins heureuse. Ces échanges circulent par l'intermédiaire de différentes voies. Nous pouvons citer dans le cas de l'industrie pharmaceutique :
 - les agences d'informations tels que les entreprises de conseil, les CRO, les chefs hospitaliers, qui travaillent de façon transversale avec plusieurs entreprises
 - les revues spécialisées et les colloques, par lesquels se produisent également des échanges informels d'informations sur les résultats de la recherche interne.

Ces informations peuvent conduire au mimétisme des stratégies de choix de recherche. Elles sont la source de renseignements qui motive les effets de gamme : les entreprises prennent connaissance d'une voie technologique qui fonctionne et l'appliquent à leurs intérêts propres.

V.2. Les outils de gestion de projets et de gestion de portefeuille

Nous décrivons succinctement dans ce paragraphe quelques-uns des outils d'aide à la décision utilisés dans l'industrie pharmaceutique dans le cadre de la gestion de portefeuille qui est l'élément central des décisions go / no go sur les projets. L'annexe 3 expose de façon plus complète les outils d'aide à la décision mobilisables dans ce type de problématique.

Les outils qui font émerger la valeur d'un projet

- Outils d'évaluation qualitatifs

En phase précoce, il est difficile d'effectuer des évaluations chiffrées qui aient un sens car l'incertitude est très élevée. A ce niveau, l'industrie mobilise souvent des outils qualitatifs tels que les échelles visuelles analogiques ou les scoring³¹. Ceux-ci peuvent également être utilisés plus en aval selon l'outil de gestion de portefeuille utilisé. Les échelles visuelles analogiques sont peu utilisées dans l'industrie, contrairement au scoring qui le sont beaucoup³². Il s'agit d'une méthode d'analyse multicritère qui permet d'agréger des critères quantitatifs et qualitatifs. Cette agrégation conduit à une « note » finale par projet, ou « score ». Ces modèles permettent de rendre compte de toutes les dimensions d'un projet (telles que celles que nous avons décrites précédemment). Ce mode d'évaluation est cependant soumis à la subjectivité ce qui représente une limite importante. Ainsi le degré de précision de cette méthode est faussement élevé : il permet de donner une note au projet, représentée par un chiffre précis, mais cette précision est à remettre dans un cadre d'évaluation où la subjectivité est élevée. Ceci est particulièrement vrai pour les projets en début de développement pour lesquels l'incertitude est élevée. Ce problème se pose également pour les échelles visuelles analogiques.

Ainsi, la subjectivité peut avoir un impact important sur l'évaluation, ce qui est problématique. Les chefs de projets peuvent les utiliser en fonction du message qu'ils veulent faire passer. Il s'agit davantage d'un outil de dialogue qui permet la transmission d'informations dans les deux sens entre le chef de projet et la gestion du portefeuille qui nécessite des évaluations harmonisées des projets. Les discussions sur les poids peuvent faire émerger les préférences implicites des différents acteurs.

- Estimations numériques

Les estimations numériques sont massivement utilisées en phase avancée. Certaines entreprises préfèrent toutefois formuler de telles évaluations dès les phases précoces du projet,

³¹ Pour plus de précisions sur ces méthodes, voir annexe 3.

³² Formation IIR

même si l'incertitude à ce stade ne permet pas d'obtenir une évaluation précise, et surtout fiable (69% des répondants au questionnaire disent effectuer une première estimation de la rentabilité avant la phase I). Il s'agit au final d'évaluer la rentabilité du projet selon le ou les indicateurs en cours dans l'entreprise (ROI, ventes, NPV, cette dernière étant utilisée majoritairement).

Les estimations numériques visent tous les paramètres qui permettent d'évaluer cette rentabilité : coûts de R&D et de commercialisation, taille de marché, part de marché, prix... Elles sont basées sur les expériences internes ou externes à la société. Il peut par exemple exister une base de données interne pour l'estimation des coûts de développement. Mais il est ainsi indispensable d'associer au chiffre produit un degré de précision et cela est d'autant plus vrai que l'estimation est faite tôt dans le processus de développement.

Les méthodes utilisées peuvent être plus ou moins complexes (numériques ou paramétriques), mais il convient de ne pas tomber dans l'écueil de la boîte noire : il vaut mieux produire de l'« à peu près juste que de l'exactement faux ».

- Méthodes de simulation

Les méthodes de simulation (ou méthodes what if) mettent en évidence les différents scénarios possibles du projet et leur associent une valeur. La simulation est faite à partir de données estimées et de l'incertitude associée à prendre en compte et peut prendre des événements tels que l'arrivée d'un concurrent, une perte de marché du fait d'effets trop toxiques du produit etc. La méthode Monte Carlo ainsi que la méthode hypercube³³ sont des outils permettant de réaliser des simulations. Ce type d'outil permet de prendre en compte le risque lié à l'incertitude (temps, arrivée d'un concurrent...). Il doit cependant être utilisé de façon judicieuse sous peine de générer des données aberrantes. Par exemple, la gestion des variables discrètes est délicate : par exemple un concurrent arrive ou il n'arrive pas, le cas intermédiaire n'existe pas. Le biais majeur de ce type de méthode est qu'elles constituent une boîte noire et peuvent être de ce fait mal utilisées, ce qui se produit semble-t-il assez fréquemment³⁴. Elles peuvent néanmoins être utiles en tant qu'outils de communication.

- Méthode de GSK³⁵ : générer des alternatives sur les projets

L'idée de la méthodologie part de la constatation que la plupart des processus d'allocation de ressources considèrent uniquement des décisions « tout ou rien » sur les projets. Chaque équipe construit le budget qu'il juge nécessaire au développement de son projet et le soumet. L'allocation se fait sur la base de cette proposition. L'idée développée par GlaxoSmithkline

³³ Pour plus de précisions, voir annexe 3.

³⁴ Formation IIR : « Gestion de portefeuille dans l'industrie pharmaceutique », novembre 2001, Paris.

³⁵ Sharpe & Keelin, 1998

est de générer plusieurs alternatives possibles pour chaque projet, afin de proposer plusieurs plans d'investissements par projet : le plan courant qui est celui proposé à l'origine par l'équipe, un plan selon lequel serait allouées au projet des ressources supérieures au plan courant, un plan selon lequel les ressources lui seraient inférieures et enfin un plan minimaliste en dessous duquel le projet serait abandonné. La méthode a eu plusieurs avantages : des idées nouvelles sont nées du brainstorming nécessaire à la création d'alternatives et ont permis des éclairages différents sur les projets. Par ailleurs, la méthode permet de laisser leur chance à davantage de projets en leur permettant de continuer avec des ressources moins élevées. La décision d'investissement est prise en explorant les possibilités générées par ces alternatives.

Les méthodes de gestion de portefeuille proposant une solution

Nous avons présenté jusqu'ici différents modes de représentation de la valeur d'un projet pour l'entreprise. Ces modes de représentation permettent de réaliser une homogénéité entre les projets permettant d'éclairer le choix de portefeuille mais les modalités du choix ne sont pas représentées. De façon complémentaire, il existe plusieurs méthodes proposant une solution au problème de choix de portefeuille et d'allocation des ressources.

Les méthodes de programmation linéaire consistent à maximiser une fonction objectif O définie à partir d'un certain nombre de variables de décision. Plusieurs contraintes peuvent être exprimées sous formes d'équations mathématiques. Il peut par exemple s'agir de contraintes de ressources ou d'allocation selon des critères stratégiques. Les limites de ce type de méthode sont nombreuses : elle ne prend en compte qu'une seule fonction objectif et il n'est en général pas possible de simuler toutes les options. La méthode donne la première solution qui convient. De plus, c'est une boîte noire qui peut facilement être mal utilisée.

La méthode multicritère la plus utilisée dans l'industrie est la méthode AHP (Analytic Hierarchy Process) proposée par Saaty (1980) (les méthodes Electre sont jugées plus complexes). Il s'agit de définir un certain nombre de critères qui, par agrégations successives, aboutissent à un critère unique de synthèse. C'est un outil perçu comme complexe et qui présente les biais de la boîte noire. Il s'agit en fait essentiellement d'un outil de communication car il oblige les différents acteurs à être clairs sur leurs priorités sous-jacentes. Un critère qui a tel poids pour un projet peut en avoir un différent pour un autre. La méthode oblige à lever les contradictions et à clarifier la stratégie d'entreprise.

Les outils de visualisation du portefeuille : les méthodes de mapping

Les méthodes de mapping sont des outils de visualisation multicritères visant à éclairer la décision : matrices, diagrammes à bulles. Ces méthodes ne proposent pas de solution et sont plus faciles d'utilisation. Elles évitent l'écueil de la boîte noire. Les matrices permettent de situer le projet par rapport à deux critères. Les diagrammes à bulles permettent de rajouter un critère avec la taille des bulles et éventuellement une autre avec une flèche (soit 4 critères au maximum). Ces outils permettent d'avoir une vue d'ensemble du portefeuille et des équilibres qu'il est nécessaire de maintenir ou mettre en place (long terme / court terme, rentabilité / risque, photographie du portefeuille / stratégie). Ils permettent de susciter le débat entre les différents acteurs et d'éclairer les problématiques sous-jacentes à la prise de décision.

- Matrice attrait scientifique / attrait marketing

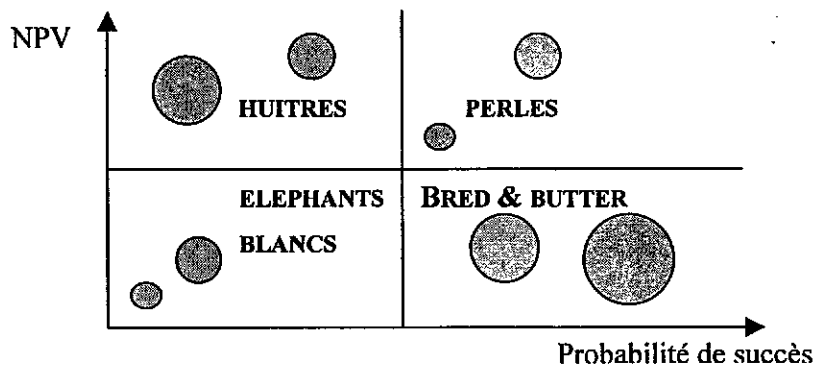
Une des laboratoires pharmaceutiques que nous avons interviewés utilise une combinaison de matrices qualitatives permettant de représenter le projet sur deux axes : une première matrice mesure l'attrait scientifique, une deuxième l'attrait marketing. Elles sont synthétisées par une matrice comportant ces deux dimensions³⁶. Les grilles ne rendent pas compte de l'incertitude sur les informations. Ces matrices servent à la sélection des projets et concernent les projets précoces, pour lesquels l'évaluation qualitative est perçue comme la plus pertinente étant donné le degré d'incertitude sur les projets. Ces matrices permettent de rendre compte d'un grand nombre de dimensions de la valeur du projet pour l'entreprise, notamment les critères marketing et scientifiques. Par contre le risque est intégré de façon floue. Cette représentation ne permet pas de soulever la question du risque global du portefeuille.

- Equilibre rentabilité / risque du portefeuille

L'entreprise de conseil américaine « Strategic Decision Group » a créé un diagramme à bulle qui permet de croiser la valeur économique d'un projet (NPV par exemple) et sa probabilité de succès³⁷. Une troisième dimension est introduite par l'intermédiaire de la taille des bulles : le budget nécessaire au projet pour l'année à venir. Dans un contexte de ressources limitées, cette représentation permet de représenter à la fois l'équilibre rentabilité / risque du portefeuille et l'importance que prend chaque projet ainsi positionné dans le budget annuel.

³⁶ Pour plus de précisions, voir annexe 3.

³⁷ Présentée p58 dans Cooper & al., 1998



Les « perles » ont une NPV élevée et une probabilité de succès élevée. Il s'agit des projets qui sont en fin de développement et dont le lancement est proche. Les « huîtres » sont des projets risqués mais avec une rentabilité potentielle forte. Il s'agit de futurs blockbusters éventuels qui assureront plus tard les revenus de l'entreprise. Les « bred & butter » sont le symétrique des « huîtres » : ils sont peu risqués mais la rentabilité potentielle est faible. L'équilibrage du portefeuille entre risque et rentabilité passe par l'équilibrage de ces deux types de projets : tout investir dans les « huîtres », c'est prendre le risque de ne pas avoir de molécule qui survive dans l'entonnoir du développement. Tout investir sur les « bred & butter » ne permet pas à l'entreprise d'obtenir des cash-flows suffisants. Ils constituent toutefois le tapis de sécurité. C'est ici qu'intervient le comportement de l'entreprise à l'égard du risque. Quant aux « éléphants blancs », il s'agit de projets risqués et à priori peu rentables. Ce sont des projets en début de développement. Il faut voir s'il est possible soit de trouver de nouvelles indications pour les faire devenir « huîtres », soit de les développer techniquement, à moindre coût puisqu'ils sont dans les phases amont du développement, afin de mieux connaître le projet et de réduire le risque technique.

Une limite de ce type de représentation est qu'elle ne rend pas compte de l'investissement que va demander le projet pour les années à venir. Un projet en début de développement peut demander pour l'année en cours un budget faible, mais il nécessitera des investissements importants dans les années à venir.

- Autres matrices possibles

Les matrices permettent en général de rendre compte de problématiques nombreuses. Il existe des matrices permettant de représenter la position concurrentielle versus maturité de la technologie³⁸, la taille des bulles représentant l'effort d'investissement consenti par l'entreprise. Ce type de matrice permet de rendre compte des faiblesses technologiques de l'entreprise et de leur adéquation avec la stratégie d'entreprise. Le cabinet de conseil McKinsey propose une matrice dont l'objectif est l'évaluation des cash-flows futurs de

³⁸ Spilker, 1989

l'entreprise et qui permet de consolider les portefeuilles de projets et de produits. Les portefeuilles sont représentés selon deux critères : la position concurrentielle et l'attrait du secteur d'activité.

Autres outils

Reckit & Coolman³⁹ ont créé un diagramme qui permet de représenter des cash-flows générées par le portefeuille de projets en fonction du temps, en distinguant à quels projets chaque montant est rattaché⁴⁰. Les cash-flows ne sont pas probabilisés dans ce modèle (ils ne prennent pas en compte les échecs). Pour une industrie comme la pharmacie où le risque d'échec est élevé, on pourrait représenter les cash-flows espérés (i.e. probabilisés). Pour rendre compte de la nécessité d'avoir un flux stable de produits dans l'entonnoir de la R&D, on peut également représenter le nombre de projets probables par phase de développement, en fonction du temps.

V.3. Outils de gestion et décision

a) Les limites des instruments de gestion

Les outils de gestions apparaissent ainsi nécessaires pour organiser la prise de décision, mais un certain nombre de limites ou de précautions d'usage doit être pris en compte :

- Un arbitrage doit être fait lors du choix de l'instrumentation afin de ne pas tomber sur deux écueils courants : d'une part le choix d'une représentation simple et parlante mais conduisant à une caricature de la problématique de décision et n'en représentant pas toute la complexité ; d'autre part, les instrumentations élaborées visant à appréhender toute la complexité du problème. Le danger est alors de baser la décision sur une boîte noire dont on ne maîtrise pas toujours le fonctionnement et dont les biais peuvent être cachés. On observe aujourd'hui un engouement particulier pour les instrumentations sophistiquées. Les entreprises de conseil proposent ainsi une panoplie d'outils variés. Le problème est que l'outil choisi peut correspondre à des visions différentes (technology push, market pull, light weight or heavy weight...), sans que cela apparaisse clairement au moment de l'implantation de l'outil. Il est également possible de se heurter au danger d'une

³⁹ Présenté p78 dans Cooper & al., 1998

⁴⁰ Voir annexe 3 pour plus de précisions

implantation de l'outil trop rapide et non adaptée à l'entreprise et à ses problématiques propres⁴¹. L'outil devient alors une véritable boîte noire dont le contenu n'est pas maîtrisé.

- Le système d'information mis en place peut également présenter des difficultés. Par exemple, les personnes qui utilisent les résultats peuvent ne pas être les mêmes que celles qui fournissent les données. Des malentendus peuvent ainsi apparaître. Les modalités d'implantation de l'outil sont donc un passage délicat où tous acteurs doivent être impliqués. Parce qu'ils ont des conceptions différentes des projets (logique projet, portefeuille, stratégie), il est nécessaire d'explicitier ces données afin d'assurer la fiabilité de la base de données sur laquelle repose l'outil.
- Un autre danger, largement soulevé dans la présentation des outils que nous venons de faire, est celui de la subjectivité des évaluations. Il y a donc nécessité d'associer à toute évaluation, en particulier chiffrée, un chiffre représentant son incertitude.

De la tradition de recherche en gestion développée par l'école dite de « la technologie invisible » (Berry, 1983) on retiendra deux résultats principaux. Le premier est la primauté des critères quantifiables d'évaluation sur les critères qualitatifs, même si ces critères quantifiables contiennent une large part d'appréciation subjective.

b) Outils de gestion et organisation

Nous avons décrit différents outils de façon linéaire, mais la place et le rôle des instruments de gestion dans les organisations est complexe. Ils renvoient à des acteurs et problématiques multiples qu'il convient d'ajuster à chaque entreprise et à chaque situation. Leur rôle premier est l'aide à la décision : c'est pour cette raison première qu'ils sont conçus et implantés au sein de l'entreprise, mais à cette « valeur technique » s'ajoute une « valeur institutionnelle » au sens de Mayer (1981). Ils jouent un rôle important au sein de l'organisation elle-même.

Nécessité d'une instrumentation variée et adaptée à l'entreprise

Les méthodes que nous avons présentées font ressortir des problématiques hétérogènes qui sont complémentaires. Les outils qualitatifs de visualisation (méthodes de mapping) peuvent être combinés avec tous les critères qui expriment la valeur des projets pour l'entreprise. Selon Cooper & al. (1997), une bonne instrumentation dans la gestion du portefeuille doit mobiliser des outils variés et complémentaires d'aide à la décision de façon à rendre compte des différents objectifs de l'entreprise, incarnés par différents niveaux de décision et types

⁴¹ Source : Formation IIR.

d'acteurs. Il faut trouver l'équilibre entre un trop plein d'instrumentation qui occulte la visibilité, et un trop peu qui ne permet pas de rendre compte de toutes les problématiques sous-jacentes à la prise de décision, et éviter ainsi d'introduire des biais qui nuisent à l'entreprise. Nous sommes bien dans un contexte de rationalité limitée.

Il est important de noter que les outils utilisés doivent être adaptés à l'entreprise elle-même : Chaque entreprise doit instrumentaliser sa propre gestion de portefeuille. Certaines entreprises séparent la gestion de leurs projets en phase précoce de développement de la gestion de leur projet en phase aval. Des outils de scoring peuvent alors s'avérer pertinents pour les premiers et les évaluations numériques pour les seconds. Dans les entreprises où tous les projets sont gérés au sein d'un même portefeuille, l'une ou l'autre des méthodes peut être utilisée, mais dans ces cas là, ce sont souvent les outils d'évaluation numérique qui prévalent, car la rentabilité des projets est un critère de communication central compris à tous les niveaux de la décision. Le danger est, nous l'avons vu, de traiter ces « chiffres » comme représentant correctement le projet alors que l'incertitude est encore très forte. Ceci souligne l'importance d'un outil de gestion qui rende compte de l'incertitude.

Il peut également y avoir des outils différenciés selon que les domaines thérapeutiques soient gérés au sein d'un même portefeuille ou non. Certaines entreprises (celles dont la fusion est récente et qui atteignent aujourd'hui une taille importante) séparent la gestion de leur portefeuille par domaine thérapeutique. Chaque domaine dispose de sa gestion propre. Il est donc nécessaire de disposer d'outils « locaux » pour gérer les projets au sein d'un même domaine, et d'outils « globaux » qui permettent de gérer en transverse la pertinence globale du portefeuille.

De même, des entreprises qui fonctionnent selon le modèle du heavy weight project manager ou celui de light weight vont avoir des instrumentations différentes car les objectifs d'entreprises qu'ils sont censés incarner sont différents. L'outil de gestion doit s'adapter au mode d'organisation de l'entreprise, à la façon dont sont gérés les flux de décision dans les deux sens de la hiérarchie.

L'utilité des instruments de gestion dans les organisations

De nombreux travaux scientifiques montrent que le rôle de l'instrumentation de gestion ne se limite pas à une fonction d'aide à la décision : ils permettent aussi, et peut-être surtout, de structurer des apprentissages collectifs qui font fonctionner l'entreprise (Moisdon 1998, Charue Duboc 1997, Nonaka 1994).

Dans un contexte de décision comme celui de l'industrie pharmaceutique, cette notion apparaît d'autant plus judicieuse que le processus de R&D pharmaceutique présente, en particulier au début du développement, une incertitude forte à la fois sur le plan technique et sur le plan de l'évaluation des ventes en cas de succès. L'évaluation dans les stades amont est incertaine et soumise au problème de la subjectivité. La qualité de l'information n'est donc

pas très bonne. L'information sur les projets est complexe et la connaissance souvent intuitive et tacite. Un des enjeux des instruments de gestion est de la faire ressortir. Les outils de gestion sont un moyen de communiquer les objectifs de l'entreprises aux différents stades du processus (projet, allocation des ressources, planification long terme - stratégie).

La littérature sur le rôle des instruments de gestion dans les organisations met en avant leur impact sur le processus de décision :

- Les outils de gestion ont une valeur institutionnelle⁴² qu'il faut prendre en compte. « L'appréciation de la valeur institutionnelle est donc nécessaire à une vision réaliste des outils mis en place pour la gestion... L'analyse de leur valeur institutionnelle est indispensable à la compréhension des rapports sociaux ». Les instruments de gestion transforment l'organisation⁴³. Il est donc important d'établir le lien qu'il peut y avoir entre les outils mis en place et les transformations organisationnelles qu'ils impliquent : responsabilités, rapports de force, liberté de décision. La non prise en compte de cette question peut faire échouer l'implantation d'un outil d'aide à la décision ou conduire à une mauvaise utilisation par le fait de vouloir faire coller organisation et outil.
- Nos entretiens ne nous ont pas permis d'observer l'utilisation des outils d'aide à la décision dans les entreprises, ainsi que le lien entre ces outils et les décisions prises effectivement. La question est développée dans la thèse de Fabrice Carrance (1986) : il montre qu'il y a un écart entre la formalisation effectuée dans les entreprises et les décisions prises effectivement : « Le lien entre les décisions stratégiques (si le mot a un sens) et la réflexion stratégique formalisée reste à établir ; la plupart du temps on s'aperçoit d'une dissociation totale entre les grandes décisions stratégiques et la réflexion stratégique formalisée, on a le sentiment que plus on étudie ces deux processus, prise de décision et réflexion stratégique formalisée, plus leurs différences sont éclatantes ». Quel peut alors être leur rôle dans la prise de décision ? Les points suivants donnent des éléments de réponses.
- La formalisation à laquelle obligent les instruments de gestion font apparaître des problématiques qui peuvent s'exprimer plus clairement, car de façon plus tranchée. La prise de décision fait intervenir implicitement plusieurs de ces problématiques que la formalisation permet de démêler et d'éclairer en les séparant les unes des autres. Chaque outil représente une logique propre. La formalisation permet également de rendre compte de notions ambiguës et subjectives et de les objectiver par l'explicitation de leur rôle dans la prise de décision.
- Les outils de gestion permettent de réaliser une homogénéité indispensable à la comparaison entre les projets. Ils permettent également d'organiser une traçabilité nécessaire au retour d'expérience.
- Ils permettent de faire ressortir les logiques propres à chaque type d'acteur et apparaissent, dans l'idéal, comme des outils de communication qui facilitent la compréhension des priorités

⁴² Mayer, 1981

⁴³ Moisdon, 1997

des niveaux décisionnaires supérieurs par les niveaux inférieurs et inversement. Ils sont nécessaires pour les chefs de projets par exemple comprennent les décisions prises sur leur projet à la suite de la revue du portefeuille. Ils remplissent une fonction sociale indispensable à la cohésion au sein de l'entreprise et participent à la circulation des savoirs individuels entre les différents acteurs de l'organisation selon la notion introduite par Nonaka (1994).

- Nonaka (1994) met en avant un autre processus participant de l'apprentissage organisationnel : la conversion des savoirs individuels tacites en savoirs explicites et réciproquement. Les outils de gestion jouent un rôle dans cette conversion : parce qu'il doit remplir des grilles d'analyse précises, le chef de projet explicite la connaissance implicite qu'il a de son projet. L'outil de GSK⁴⁴ que nous avons présenté est construit précisément dans ce sens. Il a de plus l'objectif supérieur de faire découvrir des aspects du projet non anticipés par l'équipe, ce que permet la méthode d'exploration des possibles qu'il met en œuvre.

V.4. Les limites de notre analyse

Cependant, le processus de décision inscrit dans le mode organisationnel de la gestion de projet tel que nous l'avons décrit pour l'industrie pharmaceutique reste incomplet par rapport aux « études de cas » que nous pouvons trouver dans la littérature⁴⁵.

Premièrement nous n'avons pas pu étudier les critères de jugements qui pèsent sur les personnes au sein de l'entreprise. Le succès d'un projet a été cité plusieurs fois dans nos entretiens comme une clé de l'avancement d'un chef de projet et il semble que cet état de fait ait d'un côté l'effet d'accélérer le processus de développement du projet mais également parfois de prolonger à tort un projet qui aurait pu être interrompu plus en amont et de créer ainsi une forme d'irréversibilité de la décision car le projet a atteint des stades de développement avancés. Par ailleurs, nous avons également rencontré le cas d'un projet dont l'évaluation du marché potentiel avait été largement sous-évaluée par le département « études de marché ». L'équipe projet ne comprenait pas de personne du département en question conformément à l'organisation prévue au sein de cette firme et elle leur avait donc « soustraité » l'étude. La sous-évaluation qui a suivi est peut-être liée à la logique de travail de ce département : il préfère donner une évaluation à minima plutôt que de prendre le risque d'extrapoler et de surévaluer un marché, ce qui pourrait lui être reprocher lors de la phase de commercialisation. Cependant, il s'agit là de simples citations et hypothèses et nous ne pouvons pas proposer d'analyse fiable sur ce thème. C'est certainement une limite importante dans notre travail car Berry (1983) montre que ces critères de jugement structurent fortement

⁴⁴ Sharpe & Keeling, 1998

⁴⁵ Pour un exemple dans l'industrie chimique, voir par exemple Charue-Duboc, 1997. Akrich, Callon & Latour (1988) décrivent également une série d'études de cas sur des projets précis.

le processus de décision et les exemples que nous avons cités le font pressentir. Une recherche dans ce sens pourrait compléter la vision partielle du processus de décision que nous avons proposée.

Par ailleurs, nous n'avons pas mené une recherche clinique sur le terrain et les informations dont nous disposons sont liées à des entretiens et non à une observation directe d'un projet particulier ou de la gestion d'un portefeuille de projets. Nous manquons ainsi une dimension importante dans l'histoire d'un projet : les aléas, extérieurs au projet, qui peuvent, en bousculant les priorités de l'entreprise, modifier complètement son déroulement. De nombreuses études de cas le montrent (Midler, 1993 ; Charue-Duboc, 1997). Dans l'industrie pharmaceutique, on peut aisément imaginer que des événements tels que des fusions/acquisitions (qui peuvent changer les priorités de l'entreprise), le départ d'un chef de projet, un changement de politique publique, ou un projet interne concurrent au niveau des ressources modifient la vie d'un projet. Nous avons tenté d'intégrer certains de ces aspects par l'intermédiaire de paramètres tels que l'adéquation du projet à la stratégie de l'entreprise ou l'acceptabilité du projet par les pouvoirs publics. Ce que nous avons décrit de la gestion de portefeuille tente également de rendre compte de ces éléments extérieurs au projet (l'importance relative d'un projet vis-à-vis des autres projets), mais il est bien évident que tout cela ne peut pas rendre compte de tous les événements ponctuels susceptibles de survenir. Mais quel est notre objectif dans la compréhension du processus de décision ? Nous ne nous intéressons pas au processus réel de décision qui peut être influencé par des paramètres comme la personnalité du chef de projet, la culture d'entreprise ou le contexte des événements. Nous cherchons au contraire à faire une représentation stylisée des choix de projets dans l'industrie pharmaceutique. Et c'est sur la base de cette représentation que nous pourrions proposer des incitations publiques. Dans notre description, nous avons donc au contraire essayé de rationaliser et organiser au maximum les déterminants de la sélection de projets, sans prendre en compte les événements extérieurs au projet, sauf quand ils étaient des éléments structurels de la prise de décision (comme la stratégie d'entreprise, la concurrence entre projets pour les ressources financières et humaines). En résumé, notre objectif est de mettre en valeur les mécanismes de choix qui structurent la sélection de projet, en négligeant les aléas. Ainsi, nous nous plaçons dans l'hypothèse que le processus de sélection de projets relève d'un processus rationnel, qui se situe dans le contexte de la rationalité limitée et du principe de « satisfaction ».

CONCLUSION

Le processus de décision dans l'industrie pharmaceutique relève d'une logique de portefeuille dans laquelle la gestion de l'incertitude sous toutes ses formes joue un rôle important. Nous avons identifié trois éléments structurant de la logique portefeuille :

- l'importance de l'équilibre global sur trois axes : rentabilité, risque et 'fit stratégique'
- l'existence d'effets de gamme qui génère des priorités sur des projets moins innovants
- la nécessité de disposer d'un flux de projets stable aux différentes phases du développement.

Au bilan de l'analyse du processus de sélection de projets, nous entrevoyons différentes raisons du pourquoi et de la nécessité pour les firmes de produits « me-too » dans leurs portefeuilles de R&D :

- Il s'agit de projets pour lesquels la technologie est plus développée et moins incertaine. Elle est associée à des compétences internes plus matures. Il est donc plus facile, au niveau de la recherche, de mettre en évidence des molécules me-too qui explorent des pistes plus ou moins déjà balisées. Cette dimension se trouve renforcée dans un contexte de creux technologique.
- Ensuite, ces projets peu risqués répondent à deux enjeux de la gestion de portefeuille :
 - L'entreprise doit assurer l'équilibre entre risque, rentabilité et stratégie. Les me-too sont moins risqués et constituent le tapis de sécurité de l'entreprise.
 - Ensuite il y a des effets de gamme qui correspondent aux possibilités de synergie avec d'autres produits sur le plan de la commercialisation.

Des projets sont abandonnés pour des raisons de rentabilité, mais aussi de limite de l'enveloppe budgétaire.

La question de recherche est alors la suivante : compte tenu de la complexité des mécanismes qui font la compétitivité des laboratoires pharmaceutiques, reste-t-il un espace pour d'éventuelles incitations publiques ?

Cependant, nous avons vu que les décisions ont lieu dans un contexte où l'incertitude domine. Cette incertitude est plus forte pour les projets innovants, pour des raisons de maturité technologique certes mais aussi parce que l'information épidémiologique et sur les souhaits des pouvoirs publics est moins bonne. La procédure d'allocation des ressources est donc entachée de ces différentes formes d'incertitude. N'y a-t-il pas là une marge de manœuvre pour les pouvoirs publics ?

L'analyse des mécanismes de choix qui nous avons décrits pour l'industrie pharmaceutique croisée avec les outils dont dispose la puissance publique que nous avons décrits au premier chapitre nous permet de proposer des voies possibles pour les pouvoirs publics pour infléchir les décisions des entreprises privées dans le sens de la santé publique.

PARTIE III

QUELLES INCITATIONS PUBLIQUES À L'INNOVATION PHARMACEUTIQUE PRIVÉE ?

INTRODUCTION

Le premier chapitre a mis en évidence les domaines de l'intervention publique dans le domaine du médicament, avec comme angle d'analyse l'incitation à l'innovation au sens thérapeutique du terme. Les deux chapitres suivants ont caractérisé le processus de choix de la R&D pharmaceutique. Dans ce chapitre, nous allons dans un premier temps mettre en vis-à-vis les conclusions de ces deux analyses et proposer des politiques publiques dont l'objectif est, rappelons-le, d'inciter l'industrie pharmaceutique à reporter davantage ses choix vers les domaines thérapeutiques qui intéressent les pouvoirs publics (chapitre 5).

Mais il n'est pas évident à priori que ces signaux soient capables de modifier les comportements de choix des entreprises : ils sont sous-tendus par des logiques susceptibles d'être trop rigides pour une réponse positive à l'incitation publique. Par ailleurs, un signal trop fort peut avoir un impact négatif sur l'équilibre du portefeuille et la gestion des compétences de l'entreprise. Pour appréhender ces aspects, nous avons construit un modèle de simulation des choix de portefeuille des firmes (chapitre 6) qui permet d'observer comment ces choix se transforment en fonction des signaux publics que nous avons retenus. Les résultats sont présentés au chapitre 7.

CHAPITRE V :

PROPOSITIONS THÉORIQUES D'INCITATIONS PUBLIQUES À L'INNOVATION

Dans les deux précédents chapitres nous avons analysé le processus de décision dans l'industrie pharmaceutique qui conduit au choix de projets (de recherche ou de développement). A partir de ce résultat, nous allons dans un premier temps mettre en évidence les différentes logiques qui structurent le processus de choix. Chaque logique a un impact qui lui est propre sur les choix de R&D et participe aux effets positifs et négatifs de la production d'innovation du point de vue des pouvoirs publics. Des propositions d'actions publiques découlent de ces grands types de mécanismes. Ces propositions sont inspirées des conclusions du chapitre I, ainsi que la discussion de leur faisabilité. Nous tenterons ensuite d'appréhender quel peut être leur impact sur les firmes, leurs décisions d'investissement, leurs choix de R&D, leur survie à long terme. Nous poserons également la question de l'impact de ces actions en termes de coûts pour la société. Cette analyse fait ressortir les signaux publics qui nous paraissent réalistes, et que nous retiendrons pour la simulation.

I - LES DIFFÉRENTES LOGIQUES QUI STRUCTURENT LES CHOIX DE R&D

Selon la description que nous avons faite au chapitre IV, le processus de choix est structuré selon différentes logiques que nous présentons dans ce paragraphe.

a) Les mécanismes structurels, liés à la logique portefeuille

Ce terme regroupe les mécanismes qui forment l'ossature des choix de R&D, qui répondent à des exigences d'équilibre global de l'entreprise et de synergie. Nous en avons identifié quatre :

- L'équilibre du portefeuille sur deux axes qui peuvent être antagonistes : la rentabilité et le risque.
- Les effets de gamme, liés à l'importance de la synergie marketing. Ils participent au choix de certains projets.
- L'adéquation de la R&D avec les orientations stratégiques de l'entreprise : l'entreprise donne priorité aux projets qui correspondent à sa stratégie.
- L'assurance de flux de projets constants aux différentes phases du développement.

b) Un choix contingent aux compétences scientifiques de l'entreprise

Les compétences de l'entreprise sont la matière première de l'innovation.

Du point de vue de la comparaison entre projets, ceux pour lesquels la compétence existe en interne sont plus faciles à développer et leur risque plus facile à appréhender. Lorsque ce n'est pas le cas, l'entreprise a les options suivantes : abandonner le projet ; le valoriser en externe sous forme de licence ; développer en interne la compétence (lorsqu'il s'agit d'un champ prometteur) ; établir un accord de co-développement.

Du point de vue de la gestion de la compétence globale de l'entreprise, le maintien de la compétence en interne est un enjeu de la gestion de la R&D. Elle est un élément de stabilité de l'entreprise. D'un autre côté l'entreprise a intérêt à développer ses compétences, sous peine d'être sclérosée. Il peut être tentant de vivre sur ses acquis, mais la chute du brevet, ainsi que la concurrence croissante ne permet plus de se reposer longtemps sur une innovation. Les entreprises cherchent donc à développer leurs compétences pour être capables de renouveler leurs portefeuilles de produits (Achilladelis, 2001), qui sont d'ailleurs pauvres dans la conjoncture actuelle.

Elles le font dans les champs thérapeutiques qu'elles jugent prometteurs. Le choix de développement de la compétence dans une direction donnée est influencé par des considérations à la fois de marché et de disponibilité de la connaissance : il s'agit d'anticiper à quel marché donnent accès les technologies ou connaissances nouvelles. Pour effectuer ce choix de développement, elles disposent toutes des mêmes bases de connaissance et d'informations sur les champs à fort potentiel. La connaissance amont provient essentiellement de la recherche publique, avec aujourd'hui un acteur relais : les firmes de biotechnologies.

c) Une préférence pour les projets les plus rentables toutes choses égales par ailleurs

Le terme « toutes choses égales par ailleurs » contient une équivalence sur les autres critères de décision mais aussi le fait qu'on mette entre parenthèse les exigences de portefeuille telles que l'équilibre entre risque, rentabilité et stratégie et le flux de projets à assurer.

La préférence pour les projets les plus rentables toutes choses égales par ailleurs s'exprime selon trois mécanismes :

- Dans la définition des grands programmes de recherche, les entreprises recherchent tout particulièrement les domaines d'activité les plus prometteurs en termes de retour sur investissement.
- Au niveau des projets individuellement, chacun doit assurer un seuil minimum de rentabilité (que ce seuil soit formalisé ou non au sein des entreprises). Ceci peut se traduire, si le seuil est particulièrement élevé, par une recherche de blockbusters.

- L'analyse de la rentabilité intervient également dans la comparaison entre les projets, notamment dans la gestion du portefeuille : toutes choses égales par ailleurs, l'entreprise choisit le projet le plus rentable pour elle.

Rappelons que l'importance prise par la bourse et son intervention dans la gestion de la R&D aujourd'hui renforce ce mécanisme. Par ailleurs, la contrainte de temps et la préférence de la bourse pour le présent introduit un biais supplémentaire dans les choix de projets.

d) Une préférence pour les projets les moins risqués toutes choses égales par ailleurs

Nous avons vu que le risque est d'origine multiple : le risque clinique ou technique est représenté par la probabilité de succès « technique » d'une molécule ; l'incertitude sur la taille de marché rend incertaine l'évaluation des ventes potentielles du projet ; il en va de même de l'incertitude sur l'acceptabilité du médicament par les pouvoirs publics (prix et taux de remboursement). Il y a une préférence pour les projets les moins risqués, sur chacun de ces trois axes, toutes choses égales par ailleurs.

La R&D pharmaceutique permet d'un côté de développer des médicaments qui représentent de véritables avancées thérapeutiques. D'un autre côté, nous avons vu que les pouvoirs publics sont critiques quant à « l'output » de la R&D pharmaceutique : projets abandonnés, secteurs thérapeutiques non explorés, trop de produits peu innovants qui pèsent sur les comptes des systèmes de santé. La typologie des mécanismes de choix qui nous venons d'établir nous permet d'expliquer ces deux facettes de « l'output » de la R&D pharmaceutique.

II - EFFET DES MÉCANISMES DÉCRITS SUR LA PRODUCTION DES INNOVATIONS THÉRAPEUTIQUES D'UN POINT DE VUE SOCIAL ET LES MÉCANISMES INCITATIFS POSSIBLES

Nous allons donc dans ce paragraphe isoler chaque mécanisme et décrire en quoi il participe positivement et négativement à la production d'innovations thérapeutiques du point de vue de la santé publique. Nous en déduirons les mécanismes incitatifs possibles le cas échéant. Nous exposerons simplement les principes de ces mécanismes en faisant abstraction dans un premier temps de leur faisabilité, des moyens disponibles pour les réaliser (prix, brevets, recherche publique...) et de leurs conséquences possibles sur la R&D pharmaceutique, que nous discuterons par la suite.

a) Assurer un flux de projet

Il s'agit d'un mécanisme de gestion interne qu'il n'y a pas lieu de remettre en cause et que nous laissons hors du débat soulevé ici.

b) La logique d'équilibre rentabilité / risque du portefeuille

Nous identifions schématiquement deux types de projets dans les portefeuilles pharmaceutiques :

- Les projets peu innovants, basés sur une technologie éprouvée, qui sont moins risqués mais aussi moins rentables en moyenne¹. Ils deviennent rarement des blockbusters du fait de la concurrence importante sur les marchés qu'ils visent.
- Les projets innovants, basés sur une technologie ou une connaissance nouvelles. Ils sont plus risqués mais c'est parmi ces projets que se situent les blockbusters potentiels, très recherchés par les entreprises pharmaceutiques. Ces projets constituent les avancées thérapeutiques potentielles les plus importantes.

L'équilibre entre ces deux types de projets est un enjeu de la gestion du portefeuille de projets. Il induit la nécessité de projets moins risqués qui sont le filet de sécurité du portefeuille. Ils assurent à l'entreprise un retour sur investissement minimum, et assurent les chances pour l'entreprise de mener suffisamment de projets jusqu'à la commercialisation. Les « me-too » peuvent ainsi être considérés comme ce filet de sécurité. Ils permettent de prendre des risques par ailleurs, sur des produits plus innovants.

Ainsi le portefeuille de projets se partage entre les projets peu risqués qui garantissent l'équilibre vis-à-vis du risque et les projets plus innovants et plus risqués, mais berceau de blockbusters potentiels. De notre point de vue, ceci montre la nécessité des « me-too » dans les portefeuilles de développement des firmes pharmaceutiques. Soulignons que les « me-too » peuvent également être l'occasion d'un développement de compétence interne. Dans les mécanismes d'incitation publics que nous proposerons nous devons garder à l'esprit la nécessité de l'équilibre risque / rentabilité des portefeuilles de projets pharmaceutiques.

Nous n'avons pas évoqué la question des ressources mobilisées pour la gestion du cycle de vie de produits déjà commercialisées. Ce poste de dépense, rattaché à la R&D parce qu'il nécessite des essais cliniques, est en augmentation aujourd'hui². La gestion du cycle de vie des produits est un moyen pour l'entreprise de réaliser des ventes supplémentaires sur des projets pour lesquels le risque est bien plus faible. Il est cependant un passage souvent obligé du fait de la concurrence acharnée qui caractérise ce secteur industriel. Ainsi, le développement des « me-too » et la gestion du cycle de vie, s'ils apparaissent d'un intérêt minime du point de vue de la santé publique, sont néanmoins une nécessité du point de vue des firmes.

Mais la question est aussi de savoir où se situe la limite du partage des investissements entre les deux types de projets. Elle est sûrement différente selon que l'on prend une logique d'entreprise ou une logique de santé publique. Par ailleurs le choix de l'entreprise dépend de

¹ Achilladelis, 2001

² Public Citizen (2001)

son attitude à l'égard du risque, et elle est variable selon les entreprises. Un enjeu pour les pouvoirs publics dans leur objectif d'incitation à l'innovation est de tenter de déplacer la ligne du partage des ressources entre les deux types de projets dans le sens des projets innovants.

Une marge de manœuvre possible pour les pouvoirs publics est d'agir sur l'attractivité perçue des deux types de projets (innovants ou peu innovants sur le plan thérapeutique). Il s'agirait de diminuer l'attractivité des projets peu innovants et/ou d'augmenter l'attractivité des projets plus innovants en jouant par exemple sur les prix ou le brevet, pour déplacer l'équilibre du portefeuille, en restant vigilant à ne pas le mettre en péril. Nous détaillerons plus loin ce que contient cette proposition.

c) Les effets de gamme

La notion d'effet de gamme que nous avons décrite au chapitre précédent traduit la recherche d'effets de synergie marketing avec le portefeuille de produits de l'entreprise. Nous avons expliqué qu'il relevait d'un double mécanisme : une économie sur les coûts de commercialisation et le maintien de la crédibilité auprès des médecins de la compétence de l'entreprise dans le domaine concerné. Du point de vue de la collectivité, ce type de synergie n'est pas productif : il entraîne la mobilisation de ressources qui ne peuvent pas être exploitées pour des projets dont l'apport thérapeutique serait supérieur. Mais si nous prenons la perspective de la logique portefeuille, nous pourrions dire que les projets relevant des effets de gamme font aussi partie des projets qui font le filet de sécurité de l'entreprise.

Nous pourrions toutefois envisager une action publique, du même type que la proposition précédente, qui vise à décourager ce type de mécanisme en rendant de tels produits moins attractifs pour l'entreprise, par exemple par des baisses de prix ou une limitation de l'indication (deuxième intention³).

Un autre moyen indirect pourrait être de diminuer l'impact de la visite médicale sur la prescription des médecins. La voie employée actuellement par de nombreux gouvernements consiste à limiter les dépenses autorisées dans ce domaine. Ceci pourrait également se faire par l'intermédiaire de la constitution d'une information publique parallèle à celle des entreprises sur les médicaments. Les médecins auraient une nouvelle source d'information médicale qui leur permettrait d'être plus indépendants des entreprises. Au Royaume-Uni ce système existe déjà. En France, une démarche similaire est en cours mais en est encore à ses débuts. Il pourra être intéressant de voir l'impact de cette information indépendante de l'industrie sur la prescription des médecins qui est reconnue dans la littérature comme étant très liée au degré de publicité des laboratoires pharmaceutiques. La diminution de l'influence de la publicité sur les prescriptions diminuerait l'intérêt des effets de gamme. Nous ne

³ Un médicament est prescrit « en deuxième intention » si la première thérapie prévue dans l'indication concernée a échoué, pour des raisons d'effets secondaires ou de non-efficacité.

développerons pas ce point qui mérite une analyse plus approfondie mais proposons là une piste de réflexion.

d) L'adéquation des projets avec la stratégie de l'entreprise

Nous avons relevé trois considérations principales qui interviennent dans l'élaboration de la stratégie de l'entreprise : la gestion de ses compétences propres et leur éventuel développement, l'analyse des marchés à fort potentiel et enfin le positionnement concurrentiel de l'entreprise. Ce positionnement prend en compte les portefeuilles de produits et de projets. Pour notre sujet, nous nous intéressons aux projets qui sont sortis du processus de R&D interne parce qu'ils ne sont pas en adéquation avec la stratégie. Une porte de sortie possible pour ces projets est la vente de licence. Ce mécanisme est un avantage à la fois du point de vue de l'entreprise car elle peut ainsi valoriser un projet qu'elle a choisi de ne pas développer en interne, et du point de vue de la santé publique quand le projet constitue une innovation thérapeutique car le projet n'est pas abandonné. La vente de licence est un phénomène qui est en augmentation ces dernières années, ce qui est positif encore une fois pour les deux parties (même si une partie de cette augmentation s'explique par l'appauvrissement des portefeuilles).

Cependant il est probable qu'il n'y a pas un transfert systématique des projets qui sont exclus du processus interne vers la licence, et que certains d'entre eux sont abandonnés. Nous voyons plusieurs raisons à cela :

- La connaissance interne est de nature privative et est considérée confidentielle. Vendre le projet à un concurrent entraînerait une perte de confidentialité que l'entreprise peut ne pas juger souhaitable. Externaliser un projet peut dévoiler aux concurrents des informations sur le positionnement stratégique de l'entreprise.
- Un deuxième frein à l'échange de licence est son caractère local. Nous avons vu que cette caractéristique des échanges a été mise en évidence dans le cas des transferts de connaissances entre public et privé et entre entreprises privées (laboratoires pharmaceutiques et firmes de biotechnologies notamment). Cela limite le nombre de protagonistes et donc le nombre d'entreprises susceptibles d'être intéressées par une molécule. Certes l'industrie pharmaceutique est considérée comme étant plus internationalisée que la moyenne industrielle sur le plan de l'échange de connaissances. Le frein est donc probablement moins fort que dans d'autres industries.
- Toutes les entreprises n'envisagent pas la vente de licence des produits qu'ils décident de sortir du pipeline interne, soit par choix volontaire et c'est une règle de décision interne, soit parce que ce n'est pas structuré dans leurs décisions.
- Enfin, il peut être difficile d'anticiper dans certains cas qu'un projet est susceptible d'intéresser une autre entreprise dans un contexte où les entreprises tâchent de conserver

la confidentialité de l'information sur leur stratégie de R&D. Notons cependant que les grandes multinationales exercent une veille importante en la matière du fait de lacunes de leurs portefeuilles de projets en développement.

Nous pouvons ainsi réfléchir à une intervention publique qui permette de pallier l'imperfection du transfert entre les projets sortis du processus interne et la vente de licence, dans le cas des projets qu'elle juge potentiellement intéressants du point de vue de la santé publique. Cette intervention pourra difficilement jouer sur les cas où le transfert ne se fait pas de par le souhait de l'entreprise, mais le pourra pour les autres. L'État pourrait ainsi jouer un rôle d'intermédiaire dans la vente de licences. Nous verrons que cette proposition pourrait être théoriquement intéressante pour les deux parties (puissance publique et laboratoires pharmaceutiques), mais il y a une limite organisationnelle forte.

e) La gestion des compétences de l'entreprise

La compétence dont dispose l'entreprise constitue un élément du choix des projets : un projet peut être abandonné parce qu'il n'y a pas en interne la compétence nécessaire à son développement. Nous revenons ici à la problématique de la vente de licence versus abandon que nous venons de traiter.

Le maintien de la compétence peut également conduire à vouloir garder à tout prix un produit peu innovant, ne serait-ce que pour entretenir la compétence. Mais cette même compétence pourra donner lieu par la suite à une innovation. Ici apparaît sous un autre angle la nécessité que peut avoir ponctuellement le développement de projets peu innovants, projets qui ne sont d'ailleurs pas forcément rentables pour l'entreprise.

Si le maintien de la compétence interne est un élément de stabilité de l'entreprise, son développement est une nécessité pour sa survie à long terme. Les choix de développement sont basés essentiellement sur des considérations de potentiel de marché, d'attractivité du secteur, et de disponibilité de la connaissance scientifique qui donne l'impulsion technologique pour lancer le programme⁴.

Le potentiel de marché et l'incertitude qui lui est liée sont des éléments de choix que nous traitons plus loin. Quant à la disponibilité de la connaissance, nous pouvons envisager ici une intervention des pouvoirs publics sur les priorités de la recherche publique médicale. En effet, nous avons vu que la recherche publique constituait la base de connaissance des entreprises pharmaceutiques, avec aujourd'hui certes un acteur relais : les firmes de biotechnologies. Nous pouvons envisager que les pouvoirs publics orientent la recherche publique dans le sens de ses priorités de santé publique, afin d'offrir une base de connaissance à l'industrie qui soit en adéquation avec ses priorités.

⁴ Achilladelis 2001

Par ailleurs, le processus de transfert de la connaissance entre recherche publique et R&D privée soulève une question que nous avons déjà évoquée : les choix des entreprises reposent sur une même base de connaissance et peuvent induire, comme nous l'avons vu, le développement de produits similaires (« me-too »), qui peuvent être redondants sur le plan thérapeutique. Or, plusieurs auteurs ont montré que cela peut être positif socialement : le fait que plusieurs entreprises empruntent la même piste de recherche permet d'une part d'augmenter les chances d'aboutir à une innovation importante sur le plan de la santé publique et d'autre part d'explorer plusieurs pistes technologiques. Les connaissances générées sont complémentaires, ce qui est positif du point de vue de la société⁵. Enfin, cela développe la compétence interne des entreprises, qui est mise à jour des avancées récentes.

Pour notre sujet, il convient alors de distinguer deux types de « me-too » : d'un côté ceux qui relèvent des mécanismes que nous venons de décrire et qui sont produits dans le cadre d'un développement technologique nouveau, et de l'autre ceux qui proviennent d'une connaissance ou technologie balisée et présentent peu d'intérêt du point de vue scientifique et thérapeutique. Les premiers sont une condition du développement de compétence de l'entreprise, source de l'innovation. Achilladelis (2001) montre qu'il y a différentes vagues dans l'exploitation d'une technologie nouvelle par l'ensemble des entreprises. Les produits « me-too » dans les premiers stades du développement d'une technologie sont utiles du point de vue de la société. Ils permettent des améliorations comme la diminution des effets secondaires par exemple. Au stade de la maturité de la technologie, il s'agit de simples copies, qui sont d'ailleurs peu rentables, mais aussi peu risquées. C'est ce type de produit de développement « facile » et peu innovant que la politique des pouvoirs publics peut viser, car elle a peu d'impact sur la gestion des compétences de l'entreprise. Rappelons néanmoins que ces projets font partie du filet de sécurité de l'entreprise, ce qui n'empêche pas de tenter de réduire leur importance dans les portefeuilles pharmaceutiques.

Au bilan, nous devons être vigilants vis-à-vis l'impact négatif que pourraient avoir certains signaux publics sur les compétences de l'entreprise. Les produits relevant d'une nouvelle vague technologique doivent être identifiés. Certains produits peu innovants sur le plan thérapeutique correspondent à de véritables avancées sur le plan de la connaissance. Les pénaliser peut être dangereux vis-à-vis du développement des compétences de l'industrie. Le signal donné par les pouvoirs publics doit prendre en compte ce paramètre. Les experts des commissions d'AMM américaines et européennes sont les plus à même de juger ce facteur et auraient un rôle à jouer dans son évaluation.

Par ailleurs, les préférences publiques doivent être exprimées en gardant à l'esprit les compétences de l'entreprise : il est inutile de proposer des incitations dans les domaines que

⁵ Achilladelis, 1993

l'entreprise n'a pas les moyens d'explorer, à moins encore une fois que les pouvoirs publics ne développent la connaissance publique dans ce sens, mais c'est une action à long terme.

f) Préférence pour les projets les plus rentables toutes choses égales par ailleurs

La préférence pour les projets les plus rentables toutes choses égales par ailleurs conduit à l'élimination des pathologies non lucratives, mais oriente le choix vers les vides thérapeutiques potentiellement rentables. C'est le cas lorsque la taille de marché est suffisante et que la population est solvable. Les maladies rares ou les maladies des pays en voie de développement n'ont par conséquent et logiquement pas la faveur des entreprises pharmaceutiques. Par ailleurs, rappelons que les « me-too » sont moins rentables que les innovations thérapeutiques importantes⁶.

Ainsi cette préférence agit positivement sur le plan de la santé publique dans le cas de besoins thérapeutiques jugés solvables par l'industrie, mais négativement dans le cas de besoins thérapeutiques jugés non solvables par l'industrie. Dans le premier cas il y a concordance entre les objectifs des entreprises et les nécessités de santé publique. Dans le deuxième cas une action des pouvoirs publics est possible : valoriser davantage les projets innovants dans des secteurs délaissés par l'industrie pour des raisons de solvabilité.

Par ailleurs, cette préférence pour les secteurs rentables conduit l'industrie à investir des domaines dont la médicalisation porte à discussion (médicaments contre l'obésité, contre l'impuissance (Viagra®)). Mais, parce que le débat n'est pas ouvert par les pouvoirs publics, les entreprises pharmaceutiques ont toute liberté pour investir ces champs. Cette question mérite d'être soulevée bien qu'elle ne concerne pas directement notre sujet.

g) Préférence pour les projets les moins risqués toutes choses égales par ailleurs

Risque technique

Nous avons fait l'hypothèse d'un biais de sélection en faveur des projets les moins risqués sur le plan technique toutes choses égales par ailleurs. Ce « biais » peut dans certains cas être compensé par la rentabilité potentielle du projet mais pas dans les cas où la rentabilité est moindre, ce qui peut conduire à l'abandon du projet et au choix de projets moins risqués mais moins innovants.

L'incertitude technique est un élément central de la prise de décision car elle constitue une prise de risque pour l'entreprise. Une première action envisageable des pouvoirs publics serait d'agir sur ce risque. Or l'incertitude technique est irréductible car elle est inhérente à l'état de

⁶ Achilladelis, 2001

la connaissance au moment où le projet est développé : on ne connaît mieux une molécule qu'en effectuant progressivement des tests et des essais. Par contre, on pourrait envisager que la puissance publique participe financièrement, dans les cas où elle le juge pertinent, au risque que prend le laboratoire en développant des molécules risquées. Sur la demande de l'entreprise, elle pourrait participer à un certain pourcentage des coûts de R&D pour les produits qu'elle juge intéressants. En cas d'échec du projet pour causes thérapeutiques, la perte financière est moins grande pour l'entreprise.

Nous discuterons plus loin la faisabilité et la forme que peut prendre ce type de mécanisme d'incitation.

Risque sur la taille de marché et sur l'acceptabilité du médicament

Nous avons fait une hypothèse similaire sur l'incertitude sur la taille de marché et l'acceptabilité du médicament par les pouvoirs publics : il y a un biais de sélection en faveur des produits pour lesquels les informations sont disponibles, toutes choses égales par ailleurs. Or, les secteurs où l'information est la plus fiable sont ceux pour lesquels il existe déjà des solutions thérapeutiques, à la fois sur les questions de taille de marché, de prix et de taux de remboursement. Certains domaines thérapeutiques pour lesquels le besoin thérapeutique est fort sont cependant bien documentés et représentent peu d'incertitude pour les entreprises. Citons l'exemple du Sida ou de la maladie d'Alzheimer qui représentent des enjeux importants et affichés de la santé publique. Dans le cas du sida il y a eu dans un premier temps un lobby fort et c'est aujourd'hui une maladie dont la prévalence est importante. Dans le deuxième cas, il s'agit d'une maladie dont les conséquences sociales sont importantes et reconnues par les pouvoirs publics. Par contre, dans d'autres domaines thérapeutiques, la taille de marché peut être difficile à évaluer et les souhaits publics peu explicites.

Nous pouvons ici envisager deux types d'action publique :

- se munir d'un système d'information épidémiologique plus performant afin de mieux documenter certaines pathologies délaissées pour lesquelles le besoin thérapeutique est jugé important.
- Mieux expliciter les préférences publiques en matière de santé de façon à réduire l'incertitude de certains projets innovants.

h) Une question transversale : la gestion des abandons de projets

Nous avons vu que les projets pharmaceutiques pouvaient être abandonnés pour deux types de raisons :

- Des raisons techniques (échec technique pour des questions de faisabilité, d'efficacité ou de tolérance du produit).

- Des raisons stratégiques ou économiques. Le projet est abandonné parce qu'il n'est pas jugé intéressant pour l'entreprise, pour des raisons stratégiques ou économiques (rentabilité insuffisante). Nous nous retrouvons ici avec la problématique de la vente de licence et de ses insuffisances, question que nous avons traitée précédemment.

Dans le premier cas se posent divers problèmes. Ne pas publier les résultats de l'essai a des conséquences sur la recherche des laboratoires qui développent le même type de produit. Connaître cette cause permet d'arrêter les essais. Ne pas la connaître pose le problème de la redondance des essais. Ici se pose la question de l'intérêt individuel versus l'intérêt commun : du point de vue de l'industrie dans son ensemble, la redondance des essais induit une perte de ressource car est improductive. Du point de vue individuel, une firme n'a pas intérêt à livrer ses résultats qui libéreraient des ressources pour ses concurrents. C'est ce mode de fonctionnement qui prévaut aujourd'hui et il pose également des questions éthiques par rapport à la toxicité car des résultats négatifs sur ce versant peuvent être reproduits par un autre laboratoire sur le même produit. Or les pouvoirs publics n'exigent aucun compte rendu sur les causes réelles de l'abandon. Nous pourrions donc envisager un suivi plus strict du déroulement des essais et des causes de l'arrêt de l'essai lorsqu'il s'agit de causes cliniques. La puissance publique pourrait avoir le rôle de récupérer l'information et la rendre publique dans une certaine mesure ou bien intervenir lorsqu'il identifie des entreprises qui suivent des pistes erronées.

Dans le deuxième cas (abandon pour des raisons stratégiques ou économiques internes), nous envisageons deux types d'action des pouvoirs publics :

Ils pourraient développer eux-mêmes ce qui est délaissé par les entreprises quand ils jugent que c'est intéressant du point de vue de la santé publique. C'est une proposition théorique et nous mettons en évidence les difficultés de sa réalisation.

Ils pourraient intervenir comme intermédiaire dans la vente de licence, point que nous avons déjà évoqué.

Nous allons maintenant discuter du degré de réalisme et des formes éventuelles que peuvent prendre les propositions théoriques que nous venons de faire.

III - AVANTAGES ET LIMITES DES ACTIONS PUBLIQUES ENVISAGÉES

Nous avons proposé des grands types d'outils potentiels exploitables par les pouvoirs publics ayant pour objectif d'inciter les laboratoires pharmaceutiques à effectuer des choix de R&D qui soient davantage en adéquation avec les priorités de santé publique. Mais ces outils peuvent s'avérer difficiles à mettre en œuvre pour des raisons organisationnelles ou d'accès à l'information. Par ailleurs, nous allons analyser plus précisément leurs conséquences sur les

entreprises et sur les comptes de l'assurance maladie. Cette analyse permettra de faire ressortir les outils qui nous semblent les plus réalistes, et qui seront testés dans le modèle de simulation des choix de portefeuille des firmes. Nous préciserons ce que nous entendons par « pouvoirs publics » car certaines des incitations que nous proposons ne sont pas envisageables à un niveau national.

III.1. Orientations des priorités de la recherche publique

Nous avons vu que les pouvoirs publics interviennent en amont du processus de développement des médicaments, et ce par l'intermédiaire de la recherche publique qui constitue une base de connaissance pour les laboratoires pharmaceutiques. On peut donc considérer la recherche publique comme un outil majeur d'orientation des programmes de R&D des firmes. Nous pouvons citer des exemples ponctuels en France tels que le cancer ou le SIDA pour lesquels ont été mis en place des centres de recherche ciblés. Certains États mettent également l'accent sur les biotechnologies, aussi bien en France que dans les autres pays européens, la suprématie américaine étant déjà acquise. Ces orientations sont certes importantes et ont un impact sur la recherche à la fois publique et privée. Cependant, nous avons vu que globalement, le lien entre priorités de santé publique et orientations de la recherche n'était pas parfaitement établi du fait d'une volonté de conserver l'autonomie des chercheurs. Sans remettre en cause cette autonomie, nous pourrions envisager que la puissance publique donne des orientations générales à la recherche publique qui lui permette d'être informée des priorités de santé publique. La question soulève plusieurs débats :

- Celui du caractère local de la recherche publique. Nous avons parlé de la puissance publique au sens général, mais il s'agit « des » États : européens, américain, canadien et japonais pour les capacités de recherche les plus importantes. Une action locale (française par exemple) pourrait cependant avoir des répercussions sur la R&D mondiale : à cause de l'internationalisation de la recherche en sciences de la vie et par le biais de la compétition entre les équipes de recherche, une action locale peut conduire dans certains cas à des stratégies de mimétisme. Néanmoins cet effet serait sans nul doute diffus.
- Celui de l'indépendance de la recherche publique. Est-ce qu'une simple information des centres de recherche publique peut suffire à changer les priorités des chercheurs du secteur public ? Une orientation plus directive peut-elle se justifier dans un champ tel que celui de la santé ?
- Celui du transfert entre sphère publique et sphère privée. Nous avons vu que, si les laboratoires pharmaceutiques sont très dépendants des résultats de la recherche publique, les orientations de recherche des deux sphères restent différentes pour une large part. Il faut donc se poser la question de l'impact sur les choix de R&D d'une réorientation de la recherche fondamentale.

Cette question complexe constitue une question de recherche en soi et sort du cadre de cette thèse.

III.2. Participation au risque du projet

Pour répondre aux réticences des entreprises à développer des projets trop risqués pour lesquels les pertes financières peuvent être importantes, nous avons envisagé que la puissance publique participe au risque financier pris par l'entreprise. Selon les outils aujourd'hui utilisés par les pouvoirs publics tels que nous les avons décrits au premier chapitre, cette participation peut prendre plusieurs formes :

- La participation de l'État aux coûts de R&D peut prendre la forme d'un crédit d'impôt recherche qui soit plus important pour les dépenses allouées à des projets jugés innovants par la puissance publique. Le crédit s'appliquerait indépendamment de la survie du projet : il aurait lieu que le projet échoue ou non. Cela impliquerait que les entreprises soient capables de séparer leurs dépenses entre celles allouées aux projets innovants et les autres (projets moins innovants ou relevant de la gestion du cycle de vie des produits déjà commercialisés). Cette mesure semble peu réaliste dans la mesure où le crédit d'impôt recherche est aujourd'hui un outil très global, qui agit indifféremment sur de nombreux secteurs industriels mobilisant de la recherche et développement. Par ailleurs, il n'est pas évident que les laboratoires pharmaceutiques acceptent de donner des informations sur la répartition de leurs coûts entre les projets innovants et les autres. Elles risquent de plus d'être biaisées en faveur des projets innovants, faute de capacité de contrôle. Il y a une asymétrie d'information entre pouvoirs publics et laboratoires pharmaceutiques à ce niveau.

Une approche plus générale et plus applicable pourrait consister à distinguer l'importance relative de l'ensemble des secteurs industriels concernés par le crédit d'impôt recherche et à favoriser des secteurs tels que celui de la santé dont l'impact social est particulièrement important de par l'amélioration de la santé des populations qu'il génère. Mais le degré de généralité de l'outil resterait important et il n'orienterait pas les choix des entreprises vers les projets les plus intéressants du point de vue de la santé publique. De plus, ce n'est pas aujourd'hui l'objectif de l'outil qui est de nature macroéconomique. Une dernière critique de ce type de mécanisme est que l'effet incitatif n'a pas été démontré dans la littérature sur le sujet. Il agirait donc comme un effet d'aubaine, dans une industrie dont la santé financière est bonne malgré la conjoncture actuelle.

- La participation de la puissance publique aux coûts de R&D peut également prendre la forme d'une subvention ciblée sur les projets qui intéressent les pouvoirs publics, à l'image de ce qui est prévu pour les maladies orphelines. Mais nous avons vu que pour ces

dernières, la subvention avait un impact finalement assez marginal, car elle est trop faible au regard des coûts de R&D, et il est peu probable que les montants qui seraient accordés dans le cas général soient supérieurs à ceux alloués pour les maladies orphelines. Cependant, une limite des médicaments orphelins est que la population n'est pas solvable. Il se peut que ce type de mesure soit plus efficace sur des marchés où la population est plus importante. Nous testerons l'impact de cette mesure dans notre modèle, en fonction de son intensité (participation financière publique plus ou moins forte). La subvention peut prendre la forme d'un pourcentage des coûts de R&D dans l'indication qui est visée par l'aide : dans le cas où le médicament est développé dans d'autres indications, les coûts liés à leur développement ne seraient pas concernés par la subvention. Il est également envisageable que le laboratoire pharmaceutique rembourse la participation publique si le projet a été développé avec succès et remporte un succès commercial suffisant pour couvrir les coûts de R&D. Nous testerons l'impact de la mesure avec et sans restitution de la participation financière publique en cas de succès.

L'aide serait envisagée à la demande des entreprises dans les cas où elles y auraient selon elles un intérêt certain. Il est probable qu'une des limites de ce type de mesure sera une trop forte asymétrie entre les deux parties : pouvoirs publics et laboratoires pharmaceutiques. Les entreprises utilisent déjà cette asymétrie d'information dans leurs stratégies de commercialisation : elles ont effectivement une connaissance bien meilleure de la recherche et développement et du marché en général (et de leur produit en particulier) que les États. Des problèmes peuvent se poser quand l'entreprise développe une indication importante en terme de santé publique, mais pour laquelle l'efficacité est faible, et en parallèle une indication pour laquelle l'arsenal thérapeutique est satisfaisant et dont la population cible est importante : c'est une question qui se pose déjà au niveau de la commercialisation et qui se reposerait dans le cadre de subventions de projets innovants qui s'avèreraient dans l'indication concernée finalement peu efficaces. Par ailleurs, cette aide se fait sur des projets dont les résultats sont incertains. Il faut donc qu'il soit possible de changer en cours de développement. Si les résultats des essais pour l'indication qui intéresse les pouvoirs publics s'avèrent négatifs, il faudrait prévoir que l'aide soit interrompue. L'asymétrie d'information entre les protagonistes peut poser des problèmes de veille sur les résultats.

Étant donné le caractère international de la R&D et de la commercialisation des produits pharmaceutiques, l'institution chargée de gérer le fond de soutien nécessaire à ces subventions ne peut être nationale. Ce fond pourrait être envisagé au niveau européen, à l'image de ce qu'il se passe pour les maladies orphelines. L'intérêt de santé publique des projets en développement des firmes serait alors décidé au niveau européen, de même que la définition des maladies rares a été effectuée au niveau européen.

III.3. L'État comme gestionnaire de l'information sur les projets abandonnés pour des raisons cliniques

Nous avons vu que l'information scientifique que peut contenir l'échec de projets pharmaceutiques n'est pour ainsi dire pas exploitée, car non publiée. La puissance publique pourrait mettre en place un système de suivi des essais permettant de stocker l'information sur les causes de l'abandon d'une molécule. Nous pourrions envisager que l'institution en charge de ce suivi (qui pourrait être respectivement l'EMA et la FDA pour l'Europe et les USA) ait également la mission de détecter les redondances dans les essais menés sur les nouvelles voies thérapeutiques afin que ne soient pas faites inutilement les mêmes erreurs. C'est une mesure qui serait bénéfique pour l'industrie dans son ensemble car cela améliorerait sa connaissance globale et/ou lui éviterait de financer des études inutiles. Pourtant, si le système de recueil prévoit une obligation d'information pour les entreprises, il n'est pas évident que les entreprises pharmaceutiques acceptent ce type de mesures pour deux raisons :

- Se pose la question de la confidentialité des informations transmises. Il est nécessaire que les pouvoirs publics garantissent la confidentialité de cette information, sauf dans les cas où il y a une redondance identifiée. Mais les laboratoires sont très réticents à donner des informations sur les résultats de leurs projets à une institution publique en dehors de l'obligation de l'AMM⁷ ou de l'IND⁸ dans le cas des USA. On constate aujourd'hui que le droit de regard des institutions publiques sur la R&D pharmaceutique privée est faible⁹. S'il est évident que les firmes privées abandonnent des projets pour des raisons de solvabilité, elles peuvent ne pas vouloir que les pouvoirs publics aient accès à cette information.
- Le bénéfice global pour l'industrie pharmaceutique de ce type d'information est à mettre en balance avec le phénomène local qui se produit : l'entreprise qui a développé le produit et fournit l'information n'a pas intérêt à en informer les entreprises concurrentes, car elles mobilisent des ressources vers un échec. Cette difficulté serait contournée si le système était en place. Mais sa mise en route pourrait poser problème en raison des réticences individuelles malgré un éventuel intérêt global pour l'industrie dans son ensemble.

Si ce n'est les difficultés que peut poser la mise en place d'un tel suivi, il nous semble que ses conséquences soient positives à la fois pour les entreprises et pour la collectivité. Il permettrait des avancées scientifiques plus rapides par l'élimination des « fausses pistes » détectées dans la recherche de nouvelles molécules.

⁷ Pour rappel : AMM - Autorisation de Mise sur le Marché

⁸ Pour rappel : IND – Investigational New Drug Review. C'est le processus où la FDA autorise les essais chez l'homme après les essais chez les animaux.

Mais cette solution reste malheureusement théorique étant donné les réticences que nous avons soulevées, et notamment la nature privative des informations nécessaires.

Une échappatoire possible à ces difficultés serait que l'institution européenne (l'EMA) mette en place par ses propres moyens ce suivi qui constituerait une véritable veille technologique. Nous avons vu que les institutions publiques disposaient d'une information imparfaite et incomplète sur la R&D pharmaceutique. Cette veille serait basée sur des sources d'informations accessibles à tous, qui sont celles exploitées aujourd'hui par l'industrie : publications scientifiques, colloques, entreprises de conseil, IMS etc. Il n'est pas sûr que cette veille puisse permettre de traiter le problème de la redondance des échecs car les entreprises exercent également ce suivi pour leurs propres projets. Mais en créant un espace de connaissances partagées, et non plus privatives et parcellaires, cette veille aurait une utilité pour l'ensemble des acteurs.

III.4. La puissance publique comme intermédiaire dans la vente de licences entre entreprises pharmaceutiques

Nous envisageons ici le fait que les pouvoirs publics jouent un rôle dans l'échange de licences entre entreprises pour les projets qu'ils jugent intéressants de leur point de vue.

Une organisation possible du système d'aide consisterait à élaborer une base de données exhaustive rendant obligatoire pour les entreprises la transmission d'informations à une instance publique chargée du recueil sur les projets abandonnés pour des raisons autres que cliniques. Nous retrouvons ici l'idée d'un suivi des essais menés par les entreprises, suivi comprenant l'information sur la cause de l'arrêt du projet. Se pose à nouveau la question de la nature privative des informations et donc du droit de regard des pouvoirs publics.

Nous envisageons donc un deuxième système, non exhaustif celui-ci, qui reposerait sur la volonté de l'entreprise. L'institution qui centralise les informations sur les projets candidats à la licence les mettrait ainsi à disposition de toutes les entreprises. Nous avons vu que l'échange de licence tel qu'il se produit aujourd'hui était très probablement imparfait : des opportunités d'échange sont perdues du fait d'une information incomplète. Le système que nous proposons permettrait de réduire certains des freins que nous avons identifiés à l'échange de licence : le caractère local se trouve ainsi contourné ; les entreprises seraient mieux informées et aidées sur les modalités de l'échange.

Une telle intervention serait positive du point de vue de la santé publique : il limiterait l'abandon de projets jugés intéressants par la puissance publique, mais les limites sont nombreuses :

- Il n'est pas évident que les entreprises pharmaceutiques soient intéressées par ce type de processus, encore une fois du fait de la nature privative des informations.

⁹ Public Citizen, 2001

- Il y a une limite organisationnelle forte : le mécanisme d'aide au transfert ne peut s'envisager que dans un contexte international, ou au minimum européen. Dans le contexte, la création d'une institution susceptible d'organiser le transfert de licences entre entreprises pour les projets innovants nous paraît peu réaliste.

Cependant, l'échange de licence entre entreprises peut être rapproché du modèle de la bourse. Aujourd'hui le marché est informel, les entreprises cherchent elles-mêmes à qui acheter ou bien vendre des projets en développement. Des opportunités sont perdues du fait d'une information incomplète. Une réponse à cette problématique en terme d'organisation de marché est le modèle de la bourse, qui permet d'organiser le marché de façon plus formelle et d'élargir des opportunités en organisant la rencontre des protagonistes. La puissance publique serait l'instigatrice de l'organisation de ce marché et serait chargée de réglementer l'organisme chargé de gérer la "place boursière", mais ne serait pas en charge de sa gestion. Il s'agirait alors d'une délégation à un organisme privé de la fonction de recherche de candidats à la licence (à l'achat ou à la vente) des entreprises. Le système assurerait une meilleure visibilité pour les entreprises.

La mise en place d'une telle organisation n'est envisageable qu'au niveau international. Nous pourrions envisager deux places boursières des projets de médicaments : une américaine et une européenne.

Cependant, l'inconvénient d'un tel système, par rapport à une gestion (peu réaliste) par la puissance publique, est que cette organisation serait neutre du point de vue de la santé publique car elle concernerait tous les projets indépendamment de leur degré d'innovation. Il faudrait ainsi en parallèle des signaux publics forts pour que les entreprises portent dans cet échange leur intérêt sur les projets les plus innovants. Il pourrait dans ce cas y avoir un gain collectif à l'organisation d'un marché des licences.

III.5. La puissance publique développe des médicaments abandonnés

Nous avons envisagé que les pouvoirs publics développent les projets abandonnés qui l'intéressent sur le plan de la santé publique. Il faudrait alors développer les compétences de l'EMA pour l'Europe et de la FDA pour les USA.

C'est une démarche qui n'est pas réaliste pour plusieurs raisons. Sa première limite est financière. Les États pourraient faire le raisonnement que le fait de développer eux-mêmes certains médicaments délaissés par l'industrie peut avoir les avantages suivants : une amélioration de la santé de la population, et une minimisation des coûts pour l'assurance maladie qui en découlent car les marges qu'ils paient pour les médicaments développés par les entreprises privées seraient minimisées. Les coûts de commercialisation seraient également plus faibles, car la puissance publique n'a pas le même intérêt financier. Mais il y a un biais : il s'agit de projets abandonnés par l'industrie et qui sont donc anticipés comme peu

ou pas rentables ou bien trop risqués, voire les deux à la fois. Ainsi l'État développerait, avec des coûts de développement analogues aux autres médicaments, des médicaments dont les ventes espérées sont faibles. Il y a donc peu de chance que le bilan financier soit positif, car les entreprises pharmaceutiques développeraient les médicaments à fortes ventes et les pouvoirs publics les médicaments à faibles ventes, avec des coûts de développement analogues et très élevés. C'est probablement cette charge financière qui n'a jamais permis aux pouvoirs publics d'envisager le développement des projets abandonnés par l'industrie. De plus, la capacité managériale de l'État est aujourd'hui remise en cause. Le manque de compétences des institutions publiques dans la R&D pharmaceutique renforce le doute sur la capacité de l'État.

Une autre raison est le manque de connaissance de la R&D privée : pour pouvoir développer les projets abandonnés encore faut-il les connaître. Et c'est là une autre limite importante de ce type de mécanisme : les États devraient de munir d'un système d'information qui leur permette de détecter les projets abandonnés, par une veille scientifique sur les portefeuilles de développement des entreprises pharmaceutiques. Ce système d'information est aujourd'hui inexistant : nous avons que les pouvoirs publics avaient une connaissance parcellaire de la R&D privée. Nous revenons ici sur l'idée d'une veille scientifique que les États pourraient organiser.

Rappelons toutefois que les pouvoirs publics se sont engagés par le passé dans le développement des médicaments, à un moment où aucune industrie n'avait investi dans le secteur et ne disposait des compétences nécessaires. Les États se sont désinvestis du secteur au moment où les industriels du médicament ont pris le relais. Dans le contexte économique actuel, la forme moderne de cette intervention est un soutien du type ANVAR-ANVI, ou bien du type des subventions accordées occasionnellement pour les médicaments touchant des maladies rares. Nous revenons ici sur l'idée d'une participation publique aux coûts de R&D, qui nous avons déjà traitée.

III.6. Réduire l'incertitude sur les prix et la taille de marché

Nous avons proposé de réduire l'incertitude épidémiologique sur les pathologies peu documentées afin que les entreprises s'intéressent à des marchés peu attractifs pour eux du fait de l'incertitude sur leur potentiel.

Toute production de connaissance sur l'épidémiologie des pathologies est positive à la fois du point de vue des pouvoirs publics et des entreprises. Nous constatons aujourd'hui un développement de l'information épidémiologique. Des bases de données ont été créées en France, comme Medicam par la CNAMTS, et l'observatoire des prescriptions permet également de mieux documenter la consommation sur les pathologies. Par ailleurs la politique de santé affichée aujourd'hui par l'État en France donne de l'information aux entreprises sur

les marchés dont le potentiel peut être important du fait d'une volonté de la puissance publique de prendre en charge la pathologie.

Mais les dispositifs sont biaisés car les marchés les mieux documentés concernent les pathologies les mieux connues. L'État pourrait diriger son effort d'information actuel sur des pathologies ciblées.

Nous testerons dans notre modèle l'impact d'une meilleure information épidémiologique. Cette analyse ne prendra toutefois pas en compte les coûts induits par la mise en place d'un tel système, qui peuvent s'avérer élevés.

Réduire l'incertitude sur le prix nous semble être une mesure plus réaliste. Cela correspond à la tendance actuelle, qui consiste à être plus transparents sur les prix consentis en fonction du caractère innovant du produit. Toutefois, cette transparence est lacunaire comme nous l'avons vu. Nous testerons ainsi dans notre modèle l'impact d'une meilleure explicitation des souhaits publics sur les choix des entreprises.

III.7. Jouer sur l'attractivité des domaines thérapeutiques en fonction des préférences publiques

Nous avons vu que les pouvoirs publics reprochent aux entreprises pharmaceutiques de développer trop de produits peu innovants. Nous avons proposé une double action qui consiste à diminuer l'attractivité des produits jugés moins intéressants par les pouvoirs publics et/ou améliorer celle des produits qu'ils jugent intéressants du point de vue de la santé publique. Pour ce faire, nous envisageons plusieurs marges d'action, inspirées des outils décrits en première partie :

- une participation aux coûts de R&D pour les projets qui intéressent particulièrement les pouvoirs publics, à l'image de ce qui se fait pour les maladies orphelines. Nous avons déjà évoqué ce type de mesure.
- Un crédit d'impôt recherche ciblé sur certains projets. Mais nous avons vu qu'une telle mesure était peu réaliste.
- Une action sur les prix. Elle consisterait à réduire les prix des médicaments peu innovants, et/ou à augmenter ceux des médicaments innovants, de façon à ce que la valeur espérée du retour sur investissement pour l'entreprise soit maintenue. C'est la tendance actuelle nous l'avons vu : les pouvoirs publics affichent leur mécontentement vis-à-vis des produits peu innovants et donne une liberté de prix plus grande pour les produits plus innovants. Toutefois, si de nombreuses actions sont menées pour augmenter la pénétration des génériques, le mécontentement affiché touche finalement peu les produits « me-too » qui sont nombreux sur le marché et dans les portefeuilles de développement des firmes. Par ailleurs, si l'affichage d'une volonté d'accepter un prix élevé pour les produits plus innovants est positif pour les entreprises, le fait que sa fixation soit effectuée en fin de

développement conserve une incertitude forte sur ce paramètre. Nous testerons plusieurs politiques de prix pour rendre compte de ces problématiques.

Un signal fort et négatif des pouvoirs publics serait d'afficher leur volonté de ne plus prendre en charge les produits « me-too », ou bien à un prix plus bas qui permette de réaliser des économies pour l'assurance maladie. Nous testerons cette mesure dans notre modèle et analyserons son impact sur la rentabilité et le risque des portefeuilles des firmes. Notamment, une telle mesure met en jeu le filet de sécurité de l'entreprise. Nous regarderons s'il peut être menacé par ce type de mesure. Il s'agirait là d'une mesure qui serait très impopulaire dans l'industrie pharmaceutique qui critique déjà avec vivacité le durcissement des politiques européennes en la matière (en particulier celle de la France jusqu'à la réforme de juin 2003).

A l'inverse, un signal positif serait d'afficher une volonté d'accepter des prix plus élevés pour les projets innovants. Cette mesure est positive pour l'industrie car cela augmente globalement la valeur de ses projets. Il n'est par contre pas sûr que ce signal puisse modifier les choix de portefeuille compte tenu du risque que représentent les projets innovants. Nous testerons donc cette mesure dans notre modèle. Ce type de mesure aura comme conséquence une augmentation des coûts pour l'assurance maladie : d'une part les prix seront plus élevés pour certains médicaments, d'autre par, si le signal fonctionne et que davantage de médicaments innovants sont commercialisés, le système de soin devra prendre en charge de nouvelles pathologies et populations de patients¹⁰.

Nous testerons enfin un affichage conjoint d'une augmentation des prix pour les produits très innovants et d'une réduction des prix pour les produits peu innovants. Ceci permet de réaliser l'équilibre entre une mesure défavorable à l'industrie et une mesure défavorable aux finances de l'assurance maladie.

Une telle démarche doit être envisagée en tenant compte du fait qu'il ne faut pas déséquilibrer le portefeuille vis-à-vis du risque et de la rentabilité espérée : dévaloriser de façon importante les produits peu innovants peut déséquilibrer le portefeuille, car le filet de sécurité de l'entreprise serait mis en danger. Enfin, cette mesure peut générer une perte de confiance des actionnaires et donc un désinvestissement important car on supprime des sources de revenus fiables.

- Une action sur la durée du brevet. Il n'est pas réaliste de réduire la durée du brevet pour les médicaments peu innovants. Par contre nous pouvons envisager de prolonger la durée du brevet pour les médicaments innovants du point de vue des pouvoirs publics. Cette mesure a l'avantage d'avoir un impact mineur sur les coûts pour l'assurance maladie en comparaison

¹⁰ Cette vision est caricaturale dans la mesure où certaines études médico-économiques montrent que certains médicaments réduisent les coûts pour l'assurance maladie car ils diminuent les durées d'hospitalisation et de travail par exemple.

d'une politique d'augmentation des prix. Nous testerons l'impact de cette mesure dans notre modèle.

- Une action sur la durée d'obtention de l'AMM, fonction du caractère innovant du produit. Ce type de mesure existe déjà aux USA. Il a connu une forme plus aboutie comme nous l'avons vu au chapitre II, qui consistait à autoriser une procédure accélérée pour les projets les mieux notés sur le plan thérapeutique. Aujourd'hui ce système n'existe plus et la mesure est plus générale : les produits sont classés en deux catégories : ceux qui ont droit à la procédure fast-track, et ceux qui n'y ont pas droit. Elle est bien moins exigeante que la mesure précédente. Nous modéliserons une mesure de fast-track qui permet de gagner un an à 18 mois sur la procédure d'AMM et la testerons dans notre modèle.

CONCLUSION

Nous retiendrons les mesures suivantes, comme susceptibles d'améliorer les choix de R&D des firmes dans le sens de la santé publique :

1. Une orientation de la recherche publique vers les domaines thérapeutiques qui sont les priorités de la puissance publique. C'est une question que nous n'avons pas traitée mais qui mérite d'être explorée.
2. Organiser un suivi d'information sur les essais en cours avec les informations qui sont aujourd'hui à disposition des entreprises. Ceci nous apparaît être un moyen d'améliorer le dialogue entre les deux parties en réduisant l'asymétrie d'information.
3. Réduire le risque financier pris par les entreprises dans le cas de projets innovants et risqués en participant aux coûts de R&D.
4. Améliorer l'attractivité des produits jugés intéressants par les pouvoirs publics (comme maladies orphelines) et/ou diminuer l'attractivité des produits peu innovants en jouant :
 - sur une meilleure information épidémiologique
 - sur une meilleure explicitation des préférences publiques (information sur les prix)
 - les prix
 - la durée du brevet pour les projets les plus intéressants
 - la durée d'obtention de l'AMM après dépôt du dossier

Nous testerons dans notre modèle les mesures 3 et 4. Elles soulèvent plusieurs questions :

- Il n'est pas évident que ces signaux auront une efficacité suffisante pour changer le choix des entreprises : nous devons donc analyser l'intensité du changement en fonction de l'intensité du signal. Si les prix doivent être multipliés par 3 pour obtenir une transformation significative des choix des firmes, nous pourrions conclure qu'un signal prix est peu performant.
- Les signaux ont impact sur la rentabilité et le risque moyen des portefeuilles des firmes. Nous tâcherons d'analyser l'impact des signaux sur ces deux paramètres, pour prendre en

compte dans nos analyses la nécessité pour les entreprises de disposer d'un portefeuille équilibré.

Dans le chapitre suivant (chapitre 6) nous présentons le modèle de simulation des choix de portefeuille de projets des firmes pharmaceutiques. Ce modèle nous permet d'étudier l'impact des mesures publiques que nous avons retenues sur la transformation des choix de R&D des firmes. Le chapitre 7 expose les résultats du modèle.

CHAPITRE VI :

MODÈLE DE SIMULATION DES CHOIX DE PORTEFEUILLE DE PROJETS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Nous avons proposé une série d'outils mobilisables par les pouvoirs publics pour infléchir la décision des firmes pharmaceutiques dans le sens de la santé publique. Nous proposons ici une modélisation qui permet de rendre compte de l'impact de ces outils sur la structure des choix de projets de l'industrie pharmaceutique. Son objectif est également de comparer leur efficacité relative, ainsi que leur mode d'action.

Pour cela, nous proposons une modélisation du processus de décision qui permet de simuler le choix des firmes. Nous avons observé que ce choix s'effectue essentiellement dans une logique de portefeuille de projets : l'entreprise a un ensemble de projets et des contraintes de ressources. En fonction de ces contraintes, elle effectue son choix qui s'exprime en go / no go sur les projets du portefeuille. Comme nous ne disposons pas de données sur des portefeuilles réels, nous devons faire des simulations à partir de portefeuilles fictifs que nous "créons" en les générant aléatoirement.

Une fois les projets et portefeuilles créés et le choix modélisé, nous pouvons simuler la façon dont les choix se transforment en fonction de la nature de l'intervention publique.

I - UNE MODÉLISATION SIMPLIFIÉE DU PROCESSUS DE DÉCISION DES FIRMES PHARMACEUTIQUES

A notre sens, l'élément central dans le choix des projets en développement est l'équilibre du portefeuille entre risque, rentabilité et stratégie. L'attitude des décideurs vis-à-vis du risque a une influence sur l'équilibre fait entre les projets innovants mais plus risqués et les projets moins innovants mais moins risqués. Les choix stratégiques de focalisation sur des champs thérapeutiques particuliers jouent également un rôle important dans la priorisation des projets. Nous allons cependant proposer ici une modélisation simplifiée du choix de portefeuille, en mettant de côté les questions de stratégie que nous traiterons en discussion.

L'objectif du modèle est de simuler la prise de décision des firmes sur un ensemble de projets (portefeuille de développement) avec une contrainte de ressource qui oblige à sélectionner certains projets et à éliminer les autres : il y a par exemple 8 projets dans le pipeline, mais l'entreprise n'a de ressources que pour 5 d'entre eux. Chaque projet est défini par un certain nombre de critères. Notre modèle simule la prise de décision.

Il comporte deux parties :

1. La génération de projets aléatoires « réalistes »
2. La simulation du choix en elle-même sur les portefeuilles issus de ces projets aléatoires

1. La génération de projets aléatoires.

Pour pouvoir effectuer la simulation sur des projets réels, il aurait fallu pouvoir disposer d'une base de données de l'historique des projets en développement d'une ou plusieurs firmes. Le problème de la confidentialité ne nous a cependant pas permis d'avoir accès à de telles données. Au départ nous avons pensé à travailler sur des produits commercialisés pour lesquels des informations sur le prix et la taille de marché sont disponibles. Mais il s'agit de projets aboutis, et un certain nombre de critères de décision tels que la probabilité de succès ou l'incertitude sur le prix et la taille de marché ne sont plus d'actualité. Travailler sur des produits ayant traversé avec succès le processus de R&D introduit également un biais : l'enjeu du modèle est en effet de représenter le pourquoi des abandons de projets.

Nous avons donc opté pour la solution consistant à « produire » nos propres projets. Un projet est construit et défini en fonction des critères que nous avons décrits dans la partie empirique : efficacité relative de la molécule, taille de marché et incertitude associée, investissement en R&D, risque etc.

2. La simulation du choix de projets

Nous avons ainsi à notre disposition une batterie de projets et donc de portefeuilles sur lesquels nous allons effectuer la simulation du choix de projets.

Notre modèle simule le choix pour un portefeuille donné. Pour ce faire, nous nous sommes au départ inspirés de la méthode proposée par la théorie financière du portefeuille qui permet de rendre compte de la problématique de l'équilibre du portefeuille vis-à-vis des critères de risque et de rentabilité. Pour des raisons que nous expliquerons par la suite, nous avons modifié la méthode et utilisé une fonction d'utilité exponentielle pour simuler le choix de portefeuille.

Le choix sur un portefeuille donné représente un cas particulier. Pour représenter les comportements de choix généraux, nous faisons la simulation sur un grand nombre de portefeuilles. Nous avons construit des indicateurs qui nous permettent d'analyser les résultats, comme par exemple le nombre de projets très innovants (types 5 et 6), ou de projets peu innovants (types 1 et 2).

1.1. Générer des projets aléatoires réalistes

Le modèle de simulation nécessite le calcul de la NPV pour chaque projet généré. Nous avons donc cherché à écrire la NPV en fonction des critères de décision décrits dans la partie empirique afin de modéliser leur rôle dans la prise de décision. Ce premier modèle nous permettra d'obtenir un ordre de grandeur de l'impact relatif de ces critères sur la valeur économique du projet et l'incertitude qui y est liée.

a) Les critères qui définissent un projet

Parmi les critères permettant de décrire les différentes dimensions de la valeur d'un projet (chapitre 6), nous avons retenu les suivants :

- L'efficacité relative du produit
- La taille de marché
- L'investissement total nécessaire au développement du projet
- Le prix
- Le coût de production
- Les coûts de commercialisation
- L'intensité de la concurrence
- Le risque technique : probabilité de succès.
- La durée de commercialisation

Nous n'avons pas intégré de critère de stratégie par souci de simplification essentiellement. Nous discuterons son rôle ultérieurement.

Nous supposons que l'investissement total en cas de succès, les coûts de production, l'intensité de la concurrence et le nombre d'années de commercialisation du produit sont relativement bien connus dans le processus de décision. Il n'y a donc pas de valeur d'incertitude associée. Par contre, nous associons une valeur d'incertitude à la taille de marché et au prix du produit.

Nous avons modélisé ces différents paramètres de la façon suivante :

L'efficacité relative du projet

Le terme efficacité recouvre la notion de ratio efficacité / tolérance. Il intègre donc les effets secondaires. Le terme relatif signifie que nous nous intéressons à l'apport thérapeutique du projet en comparaison des thérapies existantes, par opposition à l'efficacité intrinsèque au produit.

Un projet peut avoir une efficacité comparative faible ou importante. Dans le cas d'une efficacité comparative faible, les essais cliniques n'ont pas démontré de différence décisive d'effet thérapeutique entre le produit testé et les thérapies existantes. Signalons qu'un produit

dont l'efficacité relative est « marginale » peut constituer un apport léger : il peut, dans certains cas, réduire le nombre de résistances au traitement. Certains patients sont résistants à certains principes et pas à d'autres. Quand on multiplie le nombre de principes disponibles, on diminue le nombre total de personnes résistantes, même si dans l'évaluation clinique, aucune différence avec les autres thérapies n'a pu être établie.

Ce critère, que nous notons 'Eff', est une variable aléatoire qui prend la valeur '0' dans le cas d'une efficacité marginale faible et la valeur '1' dans le cas contraire.

Ce critère est une variable dont dépend, en partie seulement, le prix.

La taille de marché et son incertitude

En cas de succès, le médicament atteint une certaine population de patients. L'unité de la taille de marché est celle qui est équivalente à un prix donné en coûts de traitement journalier¹.

La taille de marché moyenne, notée ' M_0 ', est générée pour chaque projet par une variable aléatoire qui varie entre deux valeurs selon une loi uniforme. Il en va de même pour l'incertitude sur la taille de marché, notée 'Err'.

Le risque technique

La littérature donne une évaluation des probabilités de succès d'un projet en fonction de la phase de développement (préclinique, phases I, II, III). Nous devons définir pour chaque projet sa position dans le processus de développement, afin de représenter l'état d'avancement de la connaissance technique du projet, qui conditionne sa probabilité de succès.

La variable 'phase' est une variable aléatoire qui varie entre 3 valeurs possibles de façon équiprobable : préclinique, phase I, et phase II. Nous ne faisons pas entrer les projets de phase III dans la modélisation de la décision car ce sont des projets pour lesquels l'irréversibilité est forte. Ils représentent un investissement massif qu'il est difficile d'interrompre et n'entrent pas dans la logique de portefeuille. De nombreuses dépenses ont déjà été engagées à ce stade et les décideurs ont tendance à vouloir aller jusqu'au bout du projet.

Une étude récente² donne les taux d'attrition par phase clinique pour les molécules ayant débuté les essais chez l'homme entre 1987 et 1992 : 30.8% pour la phase I, 58.5% pour la phase II et 21.5% pour la phase III, ce qui donne des probabilités de succès de 22.6% pour la phase I et 32.7% pour la phase II. La littérature ne fournit pas d'étude sur le taux d'attrition de la phase de développement préclinique. Nous prendrons le chiffre donné par Lehman

¹ Le coût de traitement journalier est comme son nom l'indique, le coût, pour un produit donné, du traitement pour une journée. Cette unité de mesure permet d'aplanir les différences de dosages entre les produits. Ceci signifie que les prix deviennent comparables (en tout cas suffisamment pour notre modèle qui est général et ne s'applique pas à des produits réels).

² DiMasi, 2001

Brother : 62%. Ces chiffres nous permettent de déterminer les probabilités d'un projet à une phase de développement donné.

Mais ces probabilités de succès sont une moyenne : nous avons vu que les projets pouvaient présenter des probabilités de succès très hétérogènes, indépendamment de la phase d'avancement. Les entreprises tentent pour la plupart d'évaluer le risque propre à chaque projet. Nous avons symbolisé cette hétérogénéité en ajoutant un paramètre de risque intrinsèque au projet. La probabilité totale de succès d'un projet est la somme de ce paramètre et de la probabilité de succès liée à la phase.

Le « risque intrinsèque » est une variable aléatoire qui varie entre deux valeurs continues représentant un pourcentage. La variable aléatoire 'phase' décrit les valeurs {PC, 1 et 2} avec les probabilités respectives {61% ; 23% ; 16%}, qui permettent de rendre compte du taux d'échec pour le passage entre chaque phase et sont déduites des probabilités de succès de chaque phase.

L'investissement total nécessaire au développement du projet

Nous notons ' I_t ' l'investissement total en R&D nécessaire au développement du projet. Il est généré, pour chaque projet, par une variable aléatoire qui varie entre deux valeurs de façon uniforme. A une phase de développement donnée, une partie I_0 de cet investissement total a déjà été dépensée. L'entreprise évalue l'investissement restant à $I_r = I_t - I_0$. La littérature nous permet de calculer un ordre de grandeur de la part des dépenses relative à chaque phase de développement. Si un projet est en phase i , nous dirons que I_0 , qui a déjà été dépensé, est égal à la part de l'investissement total relatif aux phases précédentes. $I_r = I_t - I_0$. Les proportions utilisées sont les mêmes pour tous les projets.

L'étude de DiMasi (1991) permet d'obtenir la part de chaque phase clinique dans les coûts de développement pour une molécule donnée, mais aucune ne permet d'évaluer la proportion que représentent les coûts précliniques dans le développement d'une molécule. Nous prendrons pour hypothèse que les coûts de développement clinique sont du même ordre de grandeur que les coûts de phase I. Dans son étude, DiMasi prend également en compte les coûts des développements sur les animaux effectués pendant la période clinique, que nous répartissons entre les phases I, II et III.

Nous obtenons la répartition et les chiffres suivants (ces valeurs sont celles utilisées dans le modèle) :

(milliers de \$ 1987)	Coûts moyens DiMasi (1991)
Phase I	2134
Phase II	3954
Phase III	12801
Essais animaux pendant la clinique	2803

	Coûts moyens (milliers de \$ 87)	% du coût total
Préclinique	2134	9%
Phase I	3868	13%
Phase II	4888	20%
Phase III	13735	58%
Total	23826	100%

Le prix

Le prix du projet est exprimé en coût de traitement journalier.

Nous représentons le prix 'p' comme la somme du prix moyen 'pc' de la classe dans laquelle se situe le produit et l'écart de prix 'dp' que l'entreprise anticipe entre ce prix de classe et le prix qu'ils espèrent obtenir de leur produit auprès des pouvoirs publics ou organisations intervenant dans la fixation de ce prix, comme les HMO aux USA. Nous avons donc $p = pc + dp$. Lorsque le produit représente une innovation majeure dans un secteur thérapeutique où il n'existe aucun traitement, la valeur du prix de classe 'pc' est évaluée par l'entreprise, qui ne peut pas se référer à des médicaments de comparaison.

'pc' et 'dp' sont générés pour chaque projet par deux variables aléatoires continues qui varient entre deux valeurs.

Au prix 'p' est associée une valeur d'incertitude 'rp', qui s'exprime comme un pourcentage. Cette incertitude est générée pour chaque projet par une variable aléatoire continue variant entre deux valeurs.

Le coût de production unitaire

L'unité du coût de production est la même que celle utilisée pour le prix. Nous faisons l'hypothèse que son impact est faible dans la prise de décision, ce qui est une hypothèse fautive sur le plan des projets individuellement, mais qui peut être considérée comme légitime dans le cadre de cette modélisation qui vise à simuler des comportements généraux. Signalons toutefois qu'il se peut que ce facteur joue par la suite un rôle plus important du fait de la part croissante des biotechnologies dans les nouveaux médicaments.

Le coût de production unitaire a la même valeur pour tous les projets. Ce n'est pas un critère discriminant dans notre modèle. Il apparaît donc comme un paramètre du modèle qu'il nous faudra calibrer.

Les coûts de commercialisation

Nous considérons les coûts de commercialisation comme une proportion, identique pour tous les projets, des ventes du produit. Il s'agit d'une simplification certes importante mais qui reflète en partie la réalité : les entreprises dépensent en communication en fonction des ventes qu'ils espèrent obtenir de leur produit. Cette proportion apparaît comme un paramètre du modèle que nous devons calibrer.

L'intensité de la concurrence

Nous représentons l'intensité de la concurrence, notée 'I_c' par le nombre de concurrents sur le marché visé. Elle est générée pour chaque projet par une variable aléatoire discrète qui varie entre 0 et 5.

La durée de commercialisation

Nous la représentons par le nombre d'années de commercialisation du produit, notée N .

Nous faisons l'hypothèse forte suivante : le nombre d'années de commercialisation correspond à la période de validité du brevet après AMM, ce qui revient à faire l'hypothèse qu'après la chute du brevet dans le domaine public, les revenus sur le produit sont marginaux. Nous avons vu que la durée de protection conférée par le brevet est évaluée dans la littérature économique à 11 ans environ. Nous prenons une valeur de durée de commercialisation identique pour tous les projets et égale à 11.

Le tableau suivant donne les domaines de variation des variables aléatoires qui génèrent les valeurs sur chaque critère. Nous justifierons ces valeurs par la suite.

<i>var</i>	<i>Critère</i>	<i>Variable aléatoire</i>	<i>Signification</i>
Eff	Efficacité relative du produit	0 ou 1	0 : efficacité relative faible 1 : efficacité relative avérée
M0	Taille de marché total	Entre 0 et 9000	Nombre d'unités vendues par an
Err	M0*Err représente l'écart type de l'estimation de la taille de marché	Entre 10% et 60%	
Ic	Intensité de la concurrence (nombre)	Entier entre 0 et 5	Nombre de concurrents sur le marché
It	Investissement total	Entre 2800 et 5200	
phase	phase de développement du projet en cours	PC, 1 ou 2	Préclinique, phase I ou phase II
dr	Part de risque intrinsèque au projet	Entre -25% et 4%	
pc	Prix de la classe dans laquelle se situe le futur produit (classe à prix élevés ou non)	Entre 1 et 3	Coûts de traitement journaliers
dp	Ecart de prix entre le produit et la classe. Le prix du produit est ($pc + dp$)	Entre -0.1 et 1.2	
rp	Incertitude sur le prix	Entre 10 et 30%	S'applique à $p = pc + dp$

Chacune des valeurs générées sur ces critères correspondent à des évaluations de la firme : la firme évalue la taille de marché à $M0$, l'intensité de la concurrence à Ic , et le prix qu'elle souhaite obtenir à $p = pc + dp$. Elles peuvent être erronées (surévaluation ou sous-évaluation du prix ou de la taille de marché), mais c'est sur ces valeurs que s'effectue la prise de décision.

b) Une catégorisation des projets présents dans les portefeuilles pharmaceutiques

Si nous générons des valeurs aléatoirement comme énoncé ci-dessus, les projets qui en découlent peuvent s'avérer non réalistes. La génération aléatoire brute de projets ne permet pas d'appréhender la logique d'ensemble existant entre ces valeurs : ces différents critères sont liés. Par exemple, un projet dont l'efficacité comparative est marginale et qui se situe dans un secteur où l'offre thérapeutique est saturée ne peut avoir un indicateur d'intensité de concurrence faible. Il ne peut non plus prétendre à un prix très élevé, compte tenu des règles de la concurrence et des modes de négociation des prix aujourd'hui.

Pour faire face à ce problème et générer des projets qui soient « réalistes », nous les avons classés en 6 grands types. Ces « types » sont définis par trois critères :

- L'efficacité relative anticipée du projet, qui peut être importante ou faible (1 ou 0)
- Le besoin thérapeutique auquel répond le projet, qui peut être faible, moyen ou important. La notion de besoin se situe à la fois par rapport à un domaine thérapeutique, et, au sein du domaine thérapeutique, par rapport aux thérapies existantes, avec les mécanismes d'action qui les sous-tendent. Prenons l'exemple du diabète de type II. Les anti-diabétiques oraux constituent une classe thérapeutique abondante. Développer un nouvel anti-diabétique ne répond pas à un besoin thérapeutique. Nous dirons donc que le projet répond à un besoin faible par rapport à cette classe thérapeutique. Par contre, le diabète en soi se situe dans un secteur où le besoin est moyen : il existe déjà des traitements efficaces (les anti-diabétiques oraux entre autres), mais ils sont symptomatiques et ne traitent pas la pathologie elle-même. Il y a donc un besoin thérapeutique dans ce domaine³, certaines personnes restant mal soignées. Ainsi, si le projet se situe dans un domaine thérapeutique où les thérapies existantes sont satisfaisantes, ou bien s'il se situe dans une classe thérapeutique satisfaisante, on dira qu'il répond à un besoin faible. Si les thérapies sont existantes mais lacunaires pour des raisons d'efficacité, de tolérance ou de taux de couverture des patients concernés (tous les patients ne réagissent pas au traitement), on qualifiera le besoin de moyen. S'il n'y a pas de thérapies pour la pathologie, ou que celles qui existent ne sont pas satisfaisantes, on dira que le besoin est important.
- La taille de marché qui peut être petite, moyenne ou élevée.

Le découpage que nous proposons est le suivant :

³ Ce besoin peut d'ailleurs être couvert par des moyens non médicamenteux, notamment dans une pathologie telle que le diabète de type II, mais nous entrons dans un autre débat.

Besoin \ Efficacité relative	faible	Moyen	Important
Marginale	Type 1	Type 2	Type 5 ou 6 suivant la taille de marché
Positive	Type 3	Type 4	

Le type 5 correspond aux projets dont la taille de marché est élevée, le type 6 aux projets dont la taille de marché est faible. Ce découpage permet de caractériser les différentes sortes d'attractivité des projets pharmaceutiques. Les types 1 et 2 correspondent à des me-too, les types 4, 5, 6 à des innovations thérapeutiques importantes. Schématiquement, nous trouvons d'un côté les projets peu risqués, car dans des domaines thérapeutiques balisés, représentés par les types 1 et 2 et de l'autre les projets plus risqués, qui se départagent entre ceux dont le potentiel de ventes est élevé (types 4 et 5) et ceux dont le potentiel de ventes est faible (type 6). Le type 3 est à part : il représente une avancée scientifique importante, dont les retombées thérapeutiques sont moyennes dans l'immédiat. Nous voyons que chaque type a des caractéristiques sous-jacentes précises qui se déclinent en termes de taille de marché, de prix, de concurrence et de risque.

Hypothèse de travail : nous supposons que le mécanisme de fixation des prix aux USA et en Europe fonctionne de façon similaire et cohérente : les pouvoirs publics ou acheteurs privés n'acceptent de prendre en charge les produits ne présentant pas d'amélioration thérapeutique qu'à un prix inférieur ou très légèrement supérieur au prix moyen de la classe. Ils ne concèdent un prix plus élevé qu'aux produits présentant une amélioration. L'augmentation du prix est directement liée à l'amélioration que présente le projet. Le problème est que les entreprises ne savent pas forcément comment les pouvoirs publics vont juger l'amélioration et peuvent donc prévoir des prix trop bas ou trop élevés.

Une limite de cette hypothèse est que les pouvoirs publics et laboratoires pharmaceutiques raisonnent, dans la négociation du prix, sur la rentabilité globale du projet et non pas sur son prix, pour valoriser l'innovation : sont pris en compte les coûts de R&D, la taille du marché et la part de marché espérée. Par ailleurs, la négociation prend en compte les coûts générés pour l'assurance maladie.

Description générale des grands types de projets

Type 1

Un projet appartient au 1^{er} type s'il se situe dans un domaine thérapeutique ou une classe thérapeutique relativement bien couvert(e) par les thérapies existantes et s'il a une efficacité comparative marginale. Peu d'innovation est encore possible dans la gamme qu'il vise. Citons

les anti-diabétiques oraux contre le diabète de type II, les statines contre le cholestérol, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) contre les ulcères, les bêta-bloquants et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) contre l'hypertension.

Deux cas de figure se présentent : soit la taille de marché globale est faible, soit elle est moyenne ou élevée. Dans le premier cas (taille de marché faible), le projet se situe dans une niche thérapeutique, mais dans laquelle il existe déjà des médicaments qui satisfont les mêmes besoins. Il est fort probable que l'entreprise abandonnera un tel projet dès les phases amont de la R&D, car elle ne peut espérer de plus value ni du côté du prix, ni de la part de marché, ni du volume de vente, et le gain thérapeutique est faible. Il peut arriver que l'entreprise choisisse quand même de développer le médicament pour des raisons de stratégie ou d'effet de gamme, mais nous pouvons raisonnablement supposer que ce cas est rare. Nous considérerons donc que tous les projets de type 1 ont une taille de marché moyenne ou élevée.

Si la taille de marché globale du secteur thérapeutique visé par le projet est moyenne ou élevée, certaines entreprises continuent de développer des médicaments dans ces secteurs, même si la rentabilité attendue peut s'avérer relativement faible à cause de la saturation du secteur. Il y a plusieurs raisons à cela :

- Il s'agit de gros marchés, et même une part de marché faible peut permettre une rente raisonnable.
- Le projet peut bénéficier d'effets de gamme qui le rendent intéressant. Une entreprise présente dans un secteur thérapeutique peut vouloir constituer une gamme complète pour des raisons que nous avons déjà évoquées (synergies marketing).
- Enfin, et c'est une raison très importante, la connaissance scientifique autour de ce type de produits est développée et il est beaucoup plus simple de synthétiser une nouvelle molécule qui permette de reproduire un mécanisme d'action connu et rodé, que de trouver une molécule qui permette de soigner une nouvelle pathologie. La recherche & développement dans ce type de domaine est beaucoup moins aléatoire. L'incertitude globale sur ce type de médicament est plus faible.

Les projets de type 1 vont être soumis au moment de leur commercialisation à une concurrence qui sera au moins moyenne. Les prix des classes thérapeutiques sont bas car il s'agit de secteurs matures et les entreprises ont eu le temps de rentabiliser les retours sur investissement. Par ailleurs, les pouvoirs publics n'acceptent pas de « payer cher » pour ce type de produits peu innovants, ce qui représente déjà un signal fort qui reflète la tendance actuelle. Le prix de ce type de projet est donc bas.

En résumé, les caractéristiques du secteur sont : efficacité marginale, besoins thérapeutiques faibles, taille de marché global moyenne ou élevée, concurrence moyenne ou élevée, prix bas, risque technique moins important que la moyenne.

Type 2

Un projet appartient au 2^{ème} type s'il se situe dans un domaine thérapeutique où le besoin est moyen et si il a une efficacité comparative marginale. Les psychotropes, ou les AINS (anti-inflammatoires non-stéroïdiens) avant l'arrivée des Cox-2 se situent dans cette catégorie. Il s'agit de médicaments efficaces mais présentant des insuffisances : soit les effets secondaires sont importants et excluent une partie de la population pouvant être soignée, soit ils sont sélectifs, c'est à dire efficaces sur une partie seulement des patients concernés. Un nouveau médicament, qu'il s'agisse d'un nouveau mécanisme d'action ou non, peut toucher les patients résistants aux traitements courants.

En faisant le même raisonnement que pour les projets de type 1, nous considérons que les projets de type 2 ont une taille de marché global moyenne ou élevée. La concurrence est également moyenne ou élevée. Comme ce sont des secteurs où le besoin thérapeutique est moyen, on peut considérer que les prix sont supérieurs aux prix des projets de type 1, sans être très élevés. Le risque technique de ce type de projets est du même ordre de grandeur que celui des projets de type 1.

En résumé, les caractéristiques du secteur sont : taille de marché moyenne à élevée, prix moyens, concurrence élevée, risque technique moins important que la moyenne.

Les secteurs 1 et 2 représentent en général des me-too. Les « me-too » de type 2 peuvent avoir un apport thérapeutique légèrement supérieur à celui des « me-too » de type 1, car ils peuvent permettre de toucher davantage de patients. Cependant, les apports en termes de santé de ces deux types de projets restent en moyenne marginaux.

Type 3

Un projet est de type 3 s'il a une efficacité comparative importante, mais dans un secteur thérapeutique où le besoin est relativement faible. Il s'agit de secteurs pour lesquels les besoins sont couverts de façon satisfaisante mais le médicament se trouve être plus efficace que les médicaments existants. C'est ce qui s'est produit pour les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) au moment où ils sont arrivés sur le marché. Ils ont obtenu en peu de temps une part de marché importante.

Comme le besoin est faible, nous considérons que le marché est relativement bien couvert, avec plusieurs médicaments commercialisés. Ainsi, la concurrence est moyenne à élevée. Nous faisons l'hypothèse qu'il y a peu de secteurs thérapeutiques de petite taille qui vérifient ces caractéristiques car ils sont peu rentables pour l'industrie et considérons donc que les projets de ce type ont une taille de marché moyenne à élevée. Par contre, les molécules peuvent obtenir une part de marché plus importante que dans les cas précédents car ils s'avèrent plus efficaces que les produits concurrents. Nous avons modélisé cet effet. Il peut également se produire un élargissement du marché si le nouveau produit atteint des personnes non atteintes par les traitements existants. Nous ne modéliserons pas directement cet effet que

nous considérons compris dans l'augmentation forte de la part de marché que nous modéliserons.

Les prix des classes thérapeutiques dans lesquelles se situent ces médicaments sont bas car dans des domaines thérapeutiques saturés. Par contre, l'augmentation de prix concédée peut être élevée car il y a une amélioration scientifique et thérapeutique que les pouvoirs publics rémunèrent. Le risque de ce type de projet est élevé en moyenne, car il s'agit en général d'un nouveau mécanisme d'action.

Caractéristiques de projets de type 3 : taille de marché moyenne à élevée, part de marché potentiellement importante, prix moyens, concurrence moyenne à élevée, risque élevé.

Type 4

C'est un secteur où les besoins thérapeutiques sont moyens (toxicité, résistance aux traitements) et où le projet est efficace pour pallier l'un de ces besoins. Il peut s'agir de secteurs où l'offre est saturée ou au contraire lacunaire (ne couvre pas toutes les résistances par exemple). L'intensité de la concurrence peut donc être faible à élevée, mais non nulle car sinon, les besoins seraient importants.

La taille de marché peut être petite ou grande. L'industrie peut avoir intérêt à développer de tels projets dans des niches s'ils espèrent obtenir une importante part de marché et si le secteur peut présenter des effets de gamme par rapport au portefeuille de produit de l'entreprise. Nous devons modéliser l'effet part de marché. Les prix peuvent être moyens à importants selon le niveau de l'innovation. Les prix du secteur sont plus élevés que pour les secteurs précédents car il y a à la fois un besoin thérapeutique moyen et une efficacité comparative avérée.

Caractéristiques des projets de type 4 : Taille de marché faible à élevée, concurrence faible à élevée mais non nulle, prix moyens à élevés, risque élevé.

Type 5

Un projet est de type 5 s'il vise des pathologies mal ou non traitées, pour lesquelles il y a un besoin thérapeutique important, et pour lesquelles le marché potentiel global est important. Il s'agit de secteurs thérapeutiques très attractifs pour les entreprises : la concurrence est encore faible, les pouvoirs publics attendent des innovations dans ce secteur et sont prêts à accepter des prix élevés en rémunération de l'innovation, et la taille de marché est importante. Les entreprises investissent dans certains de ces secteurs mais sans, pour l'instant, obtenir des résultats satisfaisants. La barrière essentielle dans ce type de secteur thérapeutique est technologique. Les projets de type 5 sont très risqués. Le secteur des migraines ou du cancer tout comme la maladie d'Alzheimer pour laquelle des traitements existent mais ne sont pas satisfaisants participent de cette logique et représentent un marché conséquent.

Caractéristiques du secteur 5 : marché potentiel moyen à important, concurrence faible à moyenne, (moyenne pour la maladie d'Alzheimer par exemple où des traitements existent), prix potentiellement élevés et directement liés à l'efficacité de la molécule, risque très élevé.

Type 6

En dehors de la taille de marché, les projets de type 6 ont les mêmes caractéristiques que les projets du secteur 5 : concurrence peu élevée, prix élevés et liés à l'efficacité du produit, risque élevé. Par contre la faible taille de marché de ce type de projet (par définition) les rend moins attractifs au regard des industriels, d'autant plus qu'ils représentent un risque d'échec élevé. Les maladies orphelines participent de cette logique. Citons également les chocs septiques, certains cancers à pronostic vital très péjoratif et peu fréquents. Par le phénomène de serendipity (hasard), des molécules de ce type de secteur peuvent se trouver toutefois dans les portefeuilles pharmaceutiques. De telles molécules peuvent être abandonnées en tout début de développement car jugées d'office comme ne permettant pas garantir un retour sur investissement suffisant. Notons qu'à cette barrière de solvabilité s'ajoute la même barrière technologique que nous avons décrite pour les projets de type 5.

Caractéristiques des projets de type 6 : marché potentiel faible, concurrence faible à moyenne, prix élevés, risque très élevé.

Nous notons :

- efficacité relative marginale « Eff = 0 », et efficacité comparative avérée « Eff = 1 ».
- taille de marché global : TDM

Le tableau ci-dessous résume les caractéristiques de chaque grand type de projet :

Type	Définition	Caractéristiques				Exemples
		Prix	Concurrence	TDM	Risque	
1	Eff = 0, Besoins faibles	Bas	Moyenne à forte	Moyenne à importante	Moyen	Statines, IPP, bêta-bloquant, IEC aujourd'hui
2	Eff = 0 Besoins moyens	Bas	Moyenne à forte	Moyenne à importante	Moyen	Un nième psychotrope (amélioration éventuelle tolérance), AINS avant les cox-2.
3	Eff > 0 Besoins faibles	Bas à moyen	Moyenne à forte	Moyenne à importante	Elevé	IPP quand ils sont arrivés (voir ce qu'ils font)
4	Eff > 0 Besoins moyens	Moyen à élevé	Faible à moyenne mais non nulle	Faible à importante	Elevé	Statines, cox-2, IEC, quand elles sont sorties
5	Besoins forts, TDM moyenne à élevée	Elevé	Faible à moyenne	Moyenne à importante	Très élevé	Alzheimer, migraine (triptans), cancer du sein et colorectal
6	Besoins forts, TDM faible	Elevé	Faible à moyenne	Faible	Très élevé	Maladies rares, cancers rares (fulgurants, leucémie aiguë), chocs septiques

Tableau 1 : Découpage des projets pharmaceutiques en 6 grands types et caractéristiques associées

« Modélisation » des types de projets (chiffres utilisés dans le modèle)

Un projet dans un portefeuille peut appartenir à l'un des types que nous avons identifiés, mais la fréquence de chaque type dans les portefeuilles des firmes n'est pas égale. Nous avons utilisé dans notre modèle de génération de projets la répartition suivante : 30% des projets sont de type 1, 30% des projets sont de type 2, 15% des projets sont de type 3, 15% des projets sont de type 4, 5% des projets sont de type 5 et 5% des projets sont de type 6. Les portefeuilles pharmaceutiques comportent davantage de projets de type 1 et 2 pour des raisons technologiques entre autres. Les projets innovants sont plus rares. Nous testerons la sensibilité de nos résultats à cette répartition.

Nous définissons les classes suivantes pour les critères taille de marché, prix de classe et concurrence :

Taille de marché		Prix de classe		Concurrence	
Petite	1 à 3000	Bas	1.2 à 2	Faible	0-1
Moyenne	3000 à 6000	Moyens	1.5 à 2.5	Moyenne	2-3
Elevée	6000 à 9000	Elevés	2 à 3	Forte	4-5

Le chevauchement des trois classes de prix traduit le flou perçu par les laboratoires pharmaceutiques sur les politiques de prix des instances qui participent à sa fixation.

Pour modéliser les caractéristiques de chaque secteur, nous avons défini, par secteur, les domaines de variation des variables aléatoires (V.A.) qui génèrent, pour chaque projet, les valeurs sur les différents critères. Le tableau suivant donne ces valeurs :

T	I _c	M ₀	Err	Eff	p _c	dp	rp	dr
1	2 à 5	3000 à 9000	5-10%	0	1,2 à 2	-0.2 à 0.2	0	0 à 4%
2	2 à 5		5-10%	0	1,5 à 2,5	-0.2 à 0.2	0	0 à 4%
3	1 à 5		10-15%	1	1,2 à 2	0.2 à 0.7	10-30%	-5% à 5%
4	1 à 3	1 à 9000	10-15%	1	1,5 à 2,5	0.2 à 1.2	10-30%	-5% à 5%
5	0 à 3	3000 à 9000	10-60%	0	2 à 3	-0.2 à 0.2	10-30%	-25% à 0
				1		0.2 à 1.2		
6	0 à 1	1 à 3000		0		-0.2 à 1.2		
				1		0.2 à 1.2		

- I_c : intensité de la concurrence (entier)
- M₀ : taille de marché
- Err : incertitude sur la taille de marché
- p_c : prix de classe
- dp : différentiel de prix
- rp : incertitude prix
- dr : risque intrinsèque du projet

Tableau 2 : Domaines de variations, par type, des V.A. qui génèrent les projets.

La V.A. qui génère les valeurs de l'investissement en R&D 'It' est identique pour tous les types : on considère que les coûts de développement ont le même ordre de grandeur pour tous les types de projet. La V.A. qui génère la phase de développement (préclinique, phase I ou phase II) est également identique pour tous les types.

Le paragraphe suivant explicite le choix de ces valeurs.

d) Calibrage des paramètres du modèle***Domaines de variation de la taille de marché et du prix***

Nous avons choisi comme fourchette de variation pour la taille de marché l'intervalle [1 ; 9000]. Ces chiffres correspondent aux ordres de grandeur de variation des tailles de population cible telles que présentent dans les fiches d'évaluation de la Commission de la Transparence. Nous avons effectué un stage au sein de cet organisme qui nous a permis de constituer une base de données de tous les médicaments passés par cette commission entre 1995 et mi-2001 et ayant obtenu une amélioration du service médical rendu de 1 à 3. Nous avons enregistré les tailles de marché de chacun de ces médicaments. En éliminant la plus grande taille de marché et la plus petite enregistrée, nous parvenons à un rapport entre les deux extrêmes de 8400, qui correspond à l'ordre de grandeur que nous avons utilisé (9000).

Quant aux fourchettes de prix utilisées (le prix varie de 0.8 à 4.2 au maximum), il est difficile de les justifier par l'analyse des prix (présentés dans le Vidal ou au journal officiel de la république française par exemple) car notre modèle harmonise les disparités qui peuvent exister entre les médicaments et qui rendent les comparaisons de prix difficiles dans la réalité. L'ordre de grandeur que nous avons donné correspond toutefois à la réalité.

L'incertitude 'Err' associée à la taille de marché M0

L'incertitude sur la taille de marché n'est pas la même pour tous les types. Les projets de types 1 et 2 concernent des projets dont les marchés sont connus, et présentent donc une incertitude faible sur la taille de marché que nous avons prise entre 5 et 10%. Pour les projets de type 3 et 4, il est plus difficile de se comparer aux concurrents car les projets présentent une amélioration. Ils sont donc plus incertains en ce qui concerne la taille de marché, bien que le marché puisse être relativement bien connu. L'incertitude sur le marché se situe entre 10 et 15%. Quant aux projets de types 5 et 6, ils peuvent présenter une incertitude forte sur la taille de marché (jusqu'à 60%). Ce chiffre élevé vise à rendre compte du fait que l'épidémiologie de certaines maladies peut être très mal connue. Il se justifie également par le fait que pour ces projets l'incertitude technique est élevée, et il se peut qu'il y ait en cours de développement une modification du marché visé.

L'incertitude 'dp' associée au prix 'p'

De la même façon l'incertitude sur les prix n'est pas la même pour tous les types. Les projets de type 1 et 2 disposent pour évaluer leur prix potentiel des prix des concurrents déjà sur le marché, vis-à-vis duquel ils se positionnent. L'incertitude est donc faible et nous avons considéré qu'elle était nulle. L'incertitude sur le prix pour les projets de type 3 à 6 peut être importante : même quand il y a des produits de comparaison déjà commercialisés (concurrence non nulle), ceux-ci ne peuvent pas constituer une référence fiable dans la mesure

où le projet présente une amélioration, dont les entreprises pharmaceutiques ont du mal à évaluer comment elle sera rémunérée par la puissance publique.

Risque intrinsèque au projet 'dr'

La littérature a évalué, nous l'avons vu, la moyenne des taux de succès par phase. Nous avons ajouté un critère de risque intrinsèque supplémentaire pour rendre compte de l'hétérogénéité entre les projets. Les projets de type 5 et 6 ont la caractéristique d'être très risqués, les projets de type 3 et 4 sont risqués, et les projets de type 1 et 2 sont moins risqués que la moyenne. Nous considérons que les projets de type 3 et 4 ont un risque moyen égal à celui évalué dans la littérature : 'dr' varie pour ces deux types entre -5% et 5%. Les projets de type 5 et 6 sont plus risqués que la moyenne : 'dr' varie entre -25% et 0%. Afin de respecter l'évaluation de la littérature, le 'dr' moyen sur l'ensemble des projets doit être nul. Compte tenu de la répartition des types que nous avons retenue, la valeur 'dr' pour les types 1 et 2 varie entre 0% et $4\% = 25\% \cdot (5\%/30\%)$.

Coûts de R&D, de commercialisation et de production

Afin de calibrer les paramètres associés aux divers coûts, nous avons fait une évaluation de la part des dépenses de R&D, de commercialisation et de production dans les ventes des entreprises à partir des rapports annuels de 5 laboratoires pharmaceutiques : Merck & Co (USA), Pfizer (USA), Aventis Pharma (France & Allemagne), Roche (Suisse), Sanofi-Synthelabo (France). Ces rapports sont disponibles sur Internet. Nous avons pu distinguer dans la plupart des cas les chiffres relatifs à la partie pharmaceutique des entreprises.

Dans 4 des 5 rapports, les coûts d'administration sont confondus avec les coûts de commercialisation. Dans celui qui les distingue, les coûts d'administration correspondent à 4% des ventes de produits pharmaceutiques. C'est le chiffre que nous avons retenu pour les autres. Nous constatons une forte homogénéité entre les entreprises dans les chiffres obtenus, ce qui reflète une structure de coûts relativement stable entre les firmes. Les coûts de R&D représentent 16% des ventes, les coûts de commercialisation 30%⁴, les coûts de production 22% et les coûts d'administration 4% des ventes. Nous avons ventilé les coûts d'administration entre les 3 autres postes de dépense, de façon pondérée par rapport à leur importance. Nous obtenons :

- R&D : 17% des ventes
- Commercialisation : 32% des ventes
- Production : 23% des ventes

⁴ Ce chiffre est identique à celui du rapport 2001 de Public Citizen.

Calibrage du coût unitaire de production

Le coût unitaire de production ' C_p ' est identique pour tous les projets. Nous avons généré 500 projets et calculé le rapport des coûts de production sur les ventes de ces projets. Nous choisissons comme valeur de ' C_p ' celui qui nous donne un taux de 23%. Cette valeur reste stable quand on change le jeu de projets.

Coûts de commercialisation

Les coûts de commercialisation représentent 32% des ventes pour tous les projets (voir calcul paragraphe précédent).

Calibrage des coûts de R&D

Les coûts de R&D varient dans une certaine fourchette allant du simple au double, dans un intervalle du type $[I_0 ; 2 \cdot I_0]$. Nous devons calibrer la valeur I_0 de telle sorte que les coûts de R&D représentent en moyenne 17% des ventes. De la même façon que pour les coûts de production, nous avons généré 500 projets et calculé le rapport des coûts de R&D sur les ventes des projets. Cependant, nous avons ajustés ces coûts de R&D de façon à rendre compte des taux d'échecs et donc des dépenses allouées à des molécules non commercialisées. Nous obtenons $I_0 = 2800$.

1.2. Expression de la valeur économique d'un projet en fonction des critères de décision

Nous représentons la valeur économique d'un projet par sa Net Present Value (NPV), qui s'exprime de la façon suivante :

$$NPV = -I + X * \sum_{n=0}^N \frac{M * p * P_m - C_p * M * P_m - C_{com}}{(1 + r)^{n+t}}$$

Où :

M : taille de marché

p : prix anticipé du projet

P_m : part de marché

C_p : coût de production unitaire

I : investissement en R&D

C_{com} : coûts de commercialisation annuels

N : nombre d'années de commercialisation

t : nombre d'années de développement encore nécessaire avant la commercialisation

r : taux d'escompte

X : V.A. qui suit la loi de Bernouilli avec la probabilité de réussite associée p qui correspond à la probabilité de succès du projet

Selon le chiffre retenu par DiMasi (1991), nous prenons un taux d'escompte égal à 9%. Quant à t , il est directement lié à la phase de développement. Lorsqu'un projet est en phase 'i', nous considérons qu'il est au début de cette phase. La littérature donne la durée moyenne des phases de développement d'un médicament, que nous supposons identiques pour tous les projets. ' t ' correspond donc à la somme des durées de phase à accomplir avant commercialisation.

L'étude de DiMasi 1991 donne une durée de 1.3 ans pour la phase I, 1.9 ans pour la phase II et 2.5 ans pour la phase III, ce qui donne une durée de développement clinique de 5.7 ans. Dans son étude de 2001, il réévalue ce temps à 6.1 ans. En répartissant proportionnellement cette augmentation sur les durées de chaque phase, nous obtenons les durées de phase suivantes : 1.4 ans pour la phase I, 2 ans pour la phase II et 2.7 ans pour la phase III. Par ailleurs, DiMasi (2001) évalue pour les années 1990 la durée du développement préclinique à 2.6 ans et la période de soumission du dossier à 1.8 ans. Ce sont les durées que nous retiendrons pour notre modèle.

Nous faisons l'hypothèse simplificatrice suivante : les ventes sont identiques pendant toutes les années de commercialisation. Ce n'est bien sûr pas le cas pour un projet réel qui, dans un premier temps a des ventes en forte augmentation, qui stagnent par la suite. Enfin peuvent apparaître des concurrents supplémentaires qui sont susceptibles de réduire la part de marché du produit. Nous ne prenons pas en compte la probabilité d'occurrence de cet événement.

Par ailleurs, nous n'actualiserons pas les revenus sur la période après AMM, ce qui se justifie du fait que les ventes sont identiques dans notre modèle pour toutes les années de commercialisation.

Nous avons donc l'expression suivante :

$$NPV = -I + (p * M * P_m - C_p * M * P_m - C_{com}) * \frac{N}{(1+r)^t}$$

Pour pouvoir exprimer totalement la NPV d'un projet, il nous faut définir les lois de probabilités sur chacune des variables qui la composent et exprimer la part de marché en fonction des critères qui définissent les projets.

a) Les lois de probabilités des variables du projet

Nous avons supposé que l'incertitude était faible sur l'intensité de la concurrence, l'investissement de R&D total en cas de succès, les coûts de production, ainsi que sur la probabilité de succès du projet et le nombre d'années de commercialisation. Par contre, pour rendre compte de l'incertitude sur la taille de marché et sur le prix, nous avons défini des lois

de probabilités. Quant à l'investissement réel, il répond à une loi de probabilité dépendante du taux de succès des projets, du fait qu'en cas d'échec tout n'est pas dépensé.

Loi de probabilité de la taille de marché M

M est une variable aléatoire qui suit une loi uniforme discrète, pouvant prendre des valeurs uniformément réparties sur l'intervalle $[M_0 \cdot (1 - \text{Err}) ; M_0 \cdot (1 + \text{Err})]$. On note 'nm' le nombre de valeurs possibles. 'nm' est le même pour tous les projets. Ainsi, la taille de marché M peut prendre avec la même probabilité '1/nm' toutes les valeurs entre $M_0 \cdot (1 - \text{Err})$ et $M_0 \cdot (1 + \text{Err})$ et espacées de $(2 \cdot \text{Err} / (nm - 1))$. On note M_i la $i^{\text{ème}}$ valeur sur l'intervalle. 'nm' doit être impair pour que la moyenne de la V.A. soit égale à M_0 .

Loi de probabilité du prix p

Le prix p d'un projet est la somme du prix de classe et du différentiel de prix associé : $p = p_c + dp$. Le prix p ainsi défini suit une loi uniforme discrète sur l'intervalle $[a = p_{\text{inf}} ; b = p_{\text{sup}}]$, de la même façon que pour la taille de marché où $p_{\text{inf}} = (p_c + dp) \cdot (1 - rp)$ et $p_{\text{sup}} = (p_c + dp) \cdot (1 + rp)$. On note 'np' le nombre de valeurs possibles, qui est le même pour tous les projets. On note p_i la $i^{\text{ème}}$ valeur sur l'intervalle. 'np' doit être impair pour que la moyenne de la V.A. soit égale à p.

Loi de probabilité de l'investissement I

Quant un projet est en phase i, les dépenses des phases i-1 et précédentes ont déjà été effectuées. Nous noterons I_{init} ces dépenses. Nous avons calculé la part de chaque phase dans les coûts de développement totaux. Nous pouvons donc en déduire I_{init} .

Les coûts restants sont différents suivant que le projet échoue ou réussisse. S'il réussit (probabilité ρ), toutes les dépenses sont effectuées. Mais ces dépenses sont effectuées de façon éloignée dans le temps. Nous actualisons les dépenses de chaque phase en tenant compte du moment où elles sont dépensées (déduite des durées de phases que nous avons calculées). Nous notons I_{r1} ce montant.

Si le projet échoue (probabilité $1 - \rho$), les dépenses effectuées dépendent de la phase de développement où le projet a été arrêté. Les proportions moyennes d'échecs par phase se déduisent des probabilités de succès moyennes par phase. Nous obtenons : 68% pour le préclinique, 13% pour la phase I, 17% pour la phase II et 3% pour la phase III. Un projet a 68% d'échouer en préclinique, 13 % en phase I etc. Si le projet est en phase II, nous ajustons ces probabilités pour rendre compte du fait qu'il a passé avec succès les phases précliniques et phase I. Nous pouvons ainsi calculer pour chaque projet des dépenses de R&D effectuées en cas d'échec, que nous notons I_{r0} .

Ainsi, la moyenne de l'investissement restant est donnée par la formule suivante :

$$I = \rho \cdot I_{r1} + (1 - \rho) \cdot I_{r0}$$

b) Expression de la part de marché en fonction du prix et de la concurrence

Quand il n'y a pas de concurrence ($I_c = 0$), la part de marché de l'entreprise est 100%. Nous définissons M_0 comme le marché que le produit peut atteindre et non pas le nombre de patients concernés pouvant être ou non diagnostiqués. Dans ce cas, la part de marché n'est pas de 100%, et dépend de la capacité d'identification de la maladie par le système de soin, mais si nous définissons M_0 comme le marché accessible par le médicament, la part de marché est bien de 100%. Dans la réalité, les laboratoires anticipent dans l'idéal les deux types de marché, les patients non dépistés pouvant constituer un élargissement potentiel du marché : en effet, l'arrivée du nouveau traitement génère de la connaissance sur la pathologie et améliore son dépistage.

Dans le cas où la concurrence n'est pas nulle, nous supposons que la part de marché est proportionnelle au nombre de protagonistes, soit à $1/(I_c+1)$. Toutes choses égales par ailleurs, nous supposons que le marché est partagé de façon égale entre tous les concurrents, qui sont au nombre de $I_c + 1$.

Ensuite, nous distinguons deux cas de figure : soit le produit représente une amélioration thérapeutique faible au regard des thérapies existantes, soit il représente une amélioration importante. Nous établissons des relations entre part de marché, prix et concurrence selon l'efficacité comparative du produit.

Dans le cas où le médicament a une efficacité relative qui est marginale, on considère qu'il y a élasticité de la demande au prix. Ceci reflète la tendance actuelle que les politiques actuelles tendent à développer : médecins et patients sont davantage sensibilisés au prix. C'est le cas au Royaume-Uni et en Allemagne. En France cette sensibilisation reste encore modeste du fait d'un certain conservatisme des médecins.

$$P_m = \frac{1}{I_c+1} * \left(\frac{P_{ref}}{p} \right)^q \text{ où } I_c \text{ est le nombre de concurrents et } q > 0 \text{ un paramètre du modèle.}$$

Le prix de référence P_{ref} est le prix de classe p_c qui est le prix auquel se réfère l'entreprise pour calculer sa part de marché. « p » est le prix du produit. Le modèle de génération de projets fixe le prix p dans une limite autour du prix de référence, ce qui permet d'endogénéiser le fait que le prix est anticipé en comparaison des prix des produits concurrents. Par contre, au sein de cette fourchette, le prix est généré aléatoirement, ce qui contient l'hypothèse sous-jacente que sa fixation est exogène. Dans le processus réel, ce n'est pas le cas : si l'on considère que l'entreprise fonctionne avec cette équation de part de marché, elle anticipe son prix de façon à maximiser sa rentabilité totale. Il y a un arbitrage à faire entre la perte / gain de part de marché et les marges dégagées, le prix les faisant varier dans des sens opposés.

Lorsque $p = p_c$, le marché se répartit de façon égale entre tous les protagonistes.

Dans le cas où il y a une efficacité relative avérée, nous faisons l'hypothèse que le choix du médecin a tendance à se porter sur le produit le plus efficace même si le prix est plus élevé, ce qui reflète correctement la réalité. Or nous avons fait l'hypothèse qu'il y a parallélisme entre l'écart de prix consenti par les pouvoirs publics et l'efficacité du produit. Le prix traduit l'amélioration thérapeutique que représente le produit.

Nous posons ainsi :

$$P_m = \frac{1}{I_c + 1} * \left(\frac{p}{p_{ref}} \right)^q \quad (p / p_{ref}) \text{ traduit l'amélioration thérapeutique que représente le produit.}$$

Les valeurs de q changent selon les types de projets. Nous avons vu dans la description des types que certains projets peuvent emporter des parts de marché conséquentes. Nous avons choisi les valeurs de q par type de façon à rendre compte des règles de concurrence que nous avons décrites. Voici les valeurs que nous avons choisies et les courbes qui représentent leur impact sur la part de marché, selon différents cas de figure.

Type	Eff	q	P_m
1, 2	0	0.5	$(p_{ref}/p)^q / (I_c + 1)$
3	1	1.1	$(p/p_{ref})^q / (I_c + 1)$
4	1	0.9	$(p/p_{ref})^q / (I_c + 1)$
5, 6	0	0.5	$(p_{ref}/p)^q / (I_c + 1)$
	1	0.9	$(p/p_{ref})^q / (I_c + 1)$

Tableau 3 : Equations de part de marché pour les différents types de projets

Il peut paraître surprenant de fixer pour le type 3 (T3) une valeur de q supérieure à celle des types 5 et 6 (T5 et T6). Si nous leur donnions la même valeur, étant donné que l'augmentation de prix consentie est moins élevée pour T3 que pour T5 et T6, la part de marché ne pourrait pas varier dans les mêmes proportions. Les graphiques suivants l'illustrent bien.

Pour chaque type : part de marché fonction de l'écart de prix du projet avec le prix de classe, pour différentes valeurs de l'intensité de la concurrence I_c et/ou de prix de classe possibles p_c .

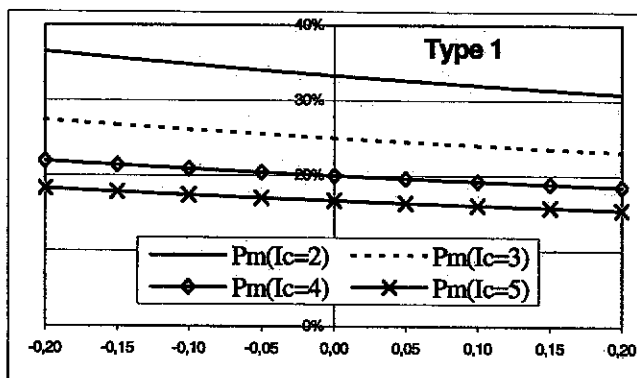


Figure 1 : Type 1 - Courbes $P_m = f(dp)$ pour différentes valeurs de I_c .

Pour le type 1, la part de marché varie, en fonction de l'écart de prix à la classe, de 2-3% par rapport à une répartition égale entre tous les protagonistes : $1/(I_c+1)$. C'est un ordre de grandeur raisonnable. Les résultats sont analogues pour les projets de type 2.

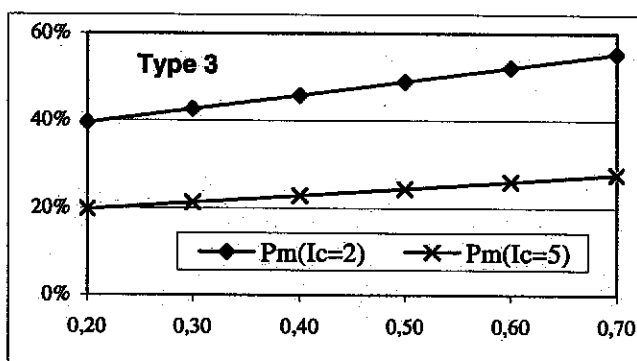


Figure 2 : Type 3 - Courbes $P_m = f(dp)$ pour différentes valeurs I_c .

Les projets peuvent emporter des parts de marché importantes : jusqu'à 22% au dessus de $1/(I_c+1)$. La part de marché emportée est d'autant plus grande que la concurrence est faible, ce qui paraît logique.

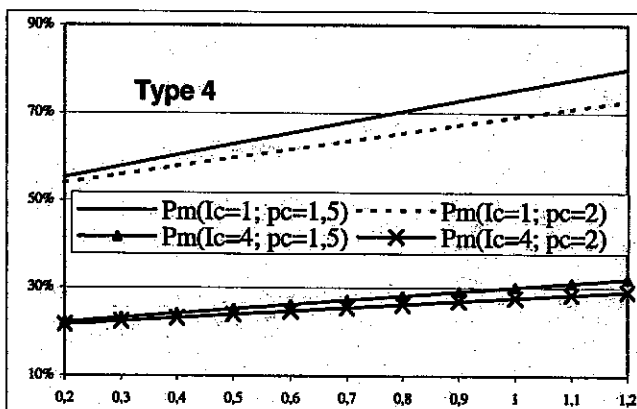


Figure 3 : Type 4 - Courbes $P_m = f(dp)$ pour différentes valeurs de I_c et de p_c .

Avec la valeur de q choisie, les projets de type 4 emportent des parts de marché potentiellement plus importantes que les projets de type 3 : jusqu'à 30% au-dessus de $1/(I_c+1)$. Nous modélisons le fait que quand le besoin est plus important, les médecins se portent plus rapidement sur le traitement le plus efficace.

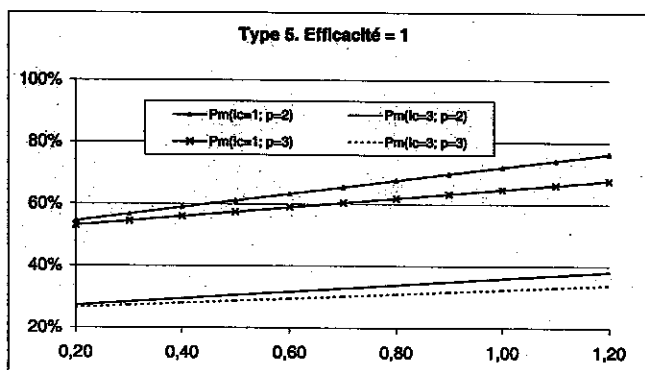


Figure 4 : Type 5 - Courbes $P_m = f(dp)$ pour différentes valeurs de I_c et de p_c .

Il s'agit ici des projets de type 5 qui ont démontré une efficacité par rapport aux thérapies éventuellement existantes. Les projets peuvent emporter des parts de marché importantes, du même ordre de grandeur que pour les projets de type 4. Les résultats sont analogues pour les projets de type 6.

Pour les projets de type 5 ou 6 dont l'efficacité comparative est faible, la part de marché évolue de la même façon que pour les projets de type 1 et 2.

c) Expression de la NPV d'un projet en fonction des critères qui le caractérisent

Nous avons exprimé la NPV de la façon suivante :

$$NPV = -I + X * (p * M * P_m - C_p * M * P_m - C_{com}) * \frac{N}{(1+r)^t}$$

M : taille de marché

p : prix anticipé du projet

P_m : part de marché

C_p : coût de production unitaire

I : investissement en R&D

C_{com} : coûts de commercialisation annuels

N : nombre d'années de commercialisation

t : nombre d'années de développement encore nécessaire avant la commercialisation

r : taux d'escompte

X : V.A. qui suit la loi de Bernouilli avec la probabilité de réussite associée p qui correspond à la probabilité de succès du projet.

Cas où la part de marché décroît avec le prix

$$P_m = \frac{1}{I_c + 1} * \frac{B}{p^q} \quad \text{Où } B = (p_{ref})^q$$

D'où :

$$NPV = -I + X * \frac{M * B}{I_c + 1} * (p^{1-q} - C_p * p^{-q} - C_{com}) * \frac{N}{(1+r)^t}$$

Par ailleurs, les coûts de commercialisation sont un pourcentage des ventes du produit que nous notons c_{com}.

$$C_{com} = c_{com} * p * M * P_m$$

D'où :

$$NPV = -I + X * \frac{M * B}{I_c + 1} * ((1 - c_{com}) * p^{1-q} - C_p * p^{-q}) * \frac{N}{(1+r)^t}$$

Remarque : M, p et X sont 3 variables aléatoires indépendantes discrètes. Les autres paramètres sont fixes.

Cas où la part de marché croît avec le prix

Nous obtenons de la même façon :

$$NPV = -I + X * \frac{M}{B * (I_c + 1)} * ((1 - c_{com}) * p^{1+q} - C_p * p^q) * \frac{N}{(1+r)^t}$$

Cas où il n'y a pas de concurrence

$$NPV = -I + X * M * ((1 - c_{com}) * p - C_p) * \frac{N}{(1 + r)^t}$$

Le modèle de génération de projet nous permet finalement de générer des projets réalistes et dont nous pouvons exprimer la Net Present Value. Il nous reste maintenant à présenter le modèle de simulation de choix de projets.

1.3. Une modélisation du choix de portefeuille pharmaceutique**Introduction***Problématique de choix modélisée*

Nous cherchons à modéliser ici le choix de portefeuille de projets pharmaceutiques, en mettant de côté les aspects de stratégie d'entreprise. La problématique de choix est la suivante : une entreprise dispose dans son portefeuille de développement d'un nombre 'n' de projets. Une contrainte de ressource implique par ailleurs que certains projets ne pourront être développés par l'entreprise. Comme nous avons traité la question de l'échange de licence entre entreprises dans la première partie de ce chapitre, notre modèle se place dans la situation simplifiée où la vente de projets en licence n'est pas envisagée. Ainsi, les projets ne pouvant être financés sont considérés comme étant abandonnés.

Puisque nous avons mis de côté les aspects de stratégie, la recherche d'une solution satisfaisante pour l'entreprise se fait par la recherche d'un portefeuille qui soit équilibré sur les axes rentabilité et risque. Notre modèle ne rendra pas compte du phénomène de back-up qui consiste à conserver plusieurs projets sur une même visée thérapeutique dans l'objectif de mutualiser les risques. Par définition, de tels projets ne sont indépendants entre eux, ni du point de vue du risque technique, ni du point de vue du marché attendu qui est le même pour tous les back-ups. Disons qu'un ensemble de back-up est représenté dans notre modèle par un seul et même projet.

Nous considérerons donc les projets comme étant indépendants entre eux. C'est une hypothèse simplificatrice car des projets peuvent présenter des synergies marketing ou au contraire des phénomènes de « cannibalisation » des ventes. Mais elle est raisonnable car elle reflète assez bien la problématique générale de choix des firmes.

Nous avons opté pour une modélisation simplifiée de la contrainte de ressources. Elle consiste à considérer que sur 'n' projets dans le portefeuille, l'entreprise n'a de ressources que pour 'a' d'entre eux. L'ensemble des portefeuilles possibles a pour cardinal $\frac{n!}{a!(n-a)!}$. Nous aurions

pu envisager de prendre en compte les dépenses nécessaires à chaque projet pour l'année qui suit l'allocation des ressources. L'ensemble des portefeuilles possibles est alors constitué par l'ensemble des portefeuilles dont les dépenses sont inférieures ou égales à un budget donné B . Le choix s'effectue sur cet ensemble. La simplification opérée est raisonnable dans la mesure où les budgets nécessaires aux différents de projets sont d'un même ordre de grandeur, du fait qu'ils sont en phase préclinique, phase I et phase II. Par ailleurs et surtout, aucune distinction n'a été faite entre les différents types de projets ni sur le montant de l'investissement en R&D, ni la phase de développement.

Méthode choisie

Ainsi, notre problématique de choix est la suivante : une entreprise dispose dans son portefeuille de 'n' projets et de ressources pour seulement 'a' d'entre eux. Avec cette contrainte, l'entreprise cherche à choisir un portefeuille qui soit équilibré sur les axes de la rentabilité et du risque.

Pour représenter les choix de projets dans l'industrie pharmaceutique, nous nous sommes en premier lieu inspirés du modèle espérance-variance établi par Markowitz et publié en 1952. Ce modèle pose la base de la théorie du portefeuille financier, dont la problématique est proche de la notre. Il s'agit en effet d'une problématique de choix de portefeuille dont l'hypothèse centrale est que l'investisseur optimise ses placements financiers en tenant compte de deux critères : la rentabilité du portefeuille et le risque associé qui est défini par la variance de la rentabilité. On parle de critère espérance-variance. Ce critère peut donc être appliqué à notre cas car il permet de rendre compte de la logique d'équilibre risque / rentabilité des portefeuilles pharmaceutiques.

Nous allons dans un premier temps exposer les fondements et principes de la théorie du portefeuille financier ainsi que les modalités d'application à notre problématique et constater que le modèle espérance-variance ne convient pas directement à notre cas. Nous l'avons donc adapté pour représenter au mieux le choix de portefeuille pharmaceutique.

a) Quelques éléments de la théorie du portefeuille financier

La théorie du portefeuille financier s'appuie sur les fondements de la théorie de l'utilité espérée, que nous expliciterons succinctement dans un premier temps. Nous présenterons ensuite les simplifications opérées dans la théorie du portefeuille financier ainsi que ses principes de fonctionnement.

Théorie de l'utilité espérée

Cette théorie est née de la constatation que, dans une situation de choix risqué, le décideur ne base pas son choix sur la seule espérance de gain, mais qu'un autre facteur intervient : le risque⁵. Pour représenter le comportement d'un individu devant des choix risqués, les sciences économiques ont ainsi recours à la notion de fonction d'utilité. Il s'agit d'une représentation mathématique du comportement d'un individu dont la connaissance suffit pour reproduire ses choix. Von Neuman & Morgenstern ont construit la théorie de l'utilité espérée qui repose sur une axiomatique de rationalité. La fonction d'utilité 'u' d'un individu s'exprime en fonction de sa richesse, W : $u(W)$. En situation de choix risqué, il prend les décisions qui maximisent l'espérance de son utilité.

Afin de refléter la rationalité du décideur, les fonctions d'utilité doivent vérifier des propriétés particulières :

- Pour deux états de richesse W_1 et W_2 tels que $W_1 > W_2$, on considère que le décideur préfère W_1 à W_2 , ce qui s'exprime par $u(W_1) > u(W_2)$. Les fonctions d'utilité doivent donc être croissantes.
- Plusieurs attitudes vis-à-vis du risque sont possibles : le goût, la neutralité ou l'aversion pour le risque. Le comportement le plus communément admis est celui de l'aversion pour le risque. C'est celui que nous retiendrons car il reflète bien la prise de décision des laboratoires pharmaceutiques : si deux projets ont la même espérance mathématique de rentabilité, le projet le moins risqué sera préféré à celui qui est le plus risqué. Cette caractéristique se traduit mathématiquement par une fonction d'utilité concave⁶ (dérivée seconde négative).

Notons qu'une fonction d'utilité est définie à une transformation affine positive près, car cette transformation ne change pas le comportement du décideur qu'elle représente.

Arrow & Pratt proposent une caractérisation de l'aversion du décideur à l'égard du risque. Ils

montrent que $A(W) = -\frac{u''(W)}{u'(W)}$ peut s'interpréter comme une mesure de l'aversion absolue à

l'égard du risque du décideur. Si l'on reprend le jeu de la note 5, on appelle prime de risque la

⁵ Cette constatation est classiquement illustrée par le paradoxe de Saint-Petersbourg. Le jeu se déroule de la manière suivante : une pièce est lancée autant de fois que nécessaire pour que le côté face sorte. Le jeu est alors terminé et le joueur reçoit 2^n euros, n étant le nombre de tirages. Mais pour jouer, il doit acheter un ticket d'entrée. La question est de savoir combien il est prêt à payer pour participer au jeu. Or on montre que l'espérance de gain du jeu est infinie. Pourtant personne n'accepterait de payer un prix élevé pour le ticket d'entrée. Bernouilli observe ce résultat et propose d'utiliser une fonction d'utilité logarithmique de la forme $u(x) = b \cdot \ln[(a+x)/a]$ comme critère de choix. Il est démontré que l'espérance d'utilité du jeu est alors finie. Bernouilli résoud ainsi le paradoxe de Saint-Petersbourg.

⁶ Démonstration rapide : Soit un individu de richesse W . Il peut jouer à pile ou face pour un montant h petit devant W . Il a une chance sur deux après le jeu d'avoir un état de richesse de $W+h$, et une chance sur deux pour $W-h$. L'espérance mathématique du jeu est W . S'il est averse au risque, alors $u(W) > u(W+h)/2 + u(W-h)/2$, ce qui donne $u(W) - u(W-h) > u(W+h) - u(W)$. u est donc concave.

somme s pour laquelle le joueur est indifférent entre la payer et jouer au jeu. $W-s$ est l'équivalent certain du jeu. On peut montrer que la prime de risque est proportionnelle à A .

Hypothèse simplificatrice de la théorie financière du portefeuille⁷

La théorie du portefeuille financier conçue au départ par Markowitz (1952) repose sur les fondements de la théorie de l'utilité espérée, mais opère une simplification du problème de choix. L'hypothèse supplémentaire centrale est que les investisseurs prennent leurs décisions uniquement en fonction de l'espérance de rentabilité du portefeuille et de la variance associée, données qui suffisent à représenter le choix. C'est ce que l'on appelle le critère espérance-variance.

Cette simplification se justifie sous l'une des deux hypothèses suivantes :

- Les rentabilités des actifs sont distribuées selon une loi normale, loi qui est effectivement entièrement définie par la moyenne et la variance. Un portefeuille donné est alors entièrement défini par la connaissance des deux premiers moments de la distribution de probabilité de ses rentabilités. Nous ne retenons pas cette hypothèse étant donné que la loi de probabilité de la rentabilité des projets pharmaceutiques intègre une loi de Bernouilli (0 ou 1) définie par la probabilité de succès de la molécule.
- Une deuxième hypothèse de travail possible est de supposer que la fonction d'utilité est quadratique car alors l'espérance d'utilité s'écrit en fonction de l'espérance de rentabilité et de sa variance uniquement. Une fonction d'utilité étant définie à une transformation affine positive près, nous posons : $U = W - c * W^2$ où W est la rentabilité de l'actif et $c > 0$ un paramètre qui représente l'aversion au risque du décideur comme nous le verrons. Nous avons alors : $E(U) = E(W) - c * E(W^2) = E(W) - c * \text{var}(W) - c * E(W)^2$. C'est l'hypothèse que nous avons retenue dans la première forme de notre modèle.

Le choix de l'individu se porte alors sur le portefeuille qui a l'utilité maximum.

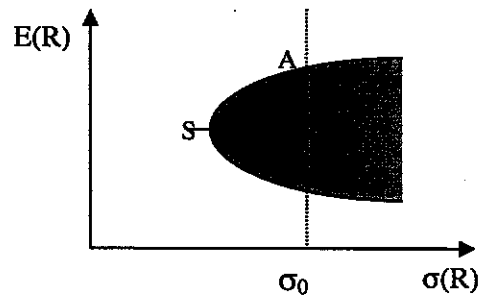
Construction du choix du décideur

Considérons un portefeuille financier composé de N titres. L'investisseur a effectué à l'instant t un placement d'un montant $S=1$ qu'il a réparti entre ces N titres. Nous notons x_1, \dots, x_n les proportions investies dans les titres T_1, \dots, T_n et r_1, \dots, r_n les rentabilités pour un euro investi de ces titres à l'instant $t+1$. Le calcul statistique nous permet d'obtenir l'espérance de rentabilité R du portefeuille et sa variance :

⁷ Aftalion & Viallet, 1977 ; Aftalion & al., 1998.

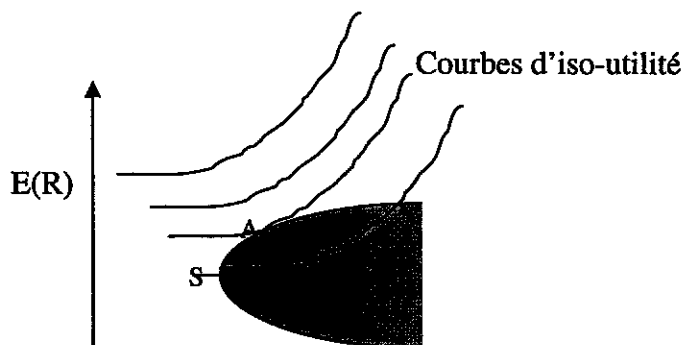
$$E(R) = \sum_{i=1}^n x_i \cdot r_i \quad \text{et} \quad \sigma^2(R) = \sum_{i=1}^N x_i^2 \cdot \sigma^2(r_i) + 2 \cdot \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N x_i x_j \text{cov}(r_i, r_j)$$

Si l'on se place sur un plan (écart-type ; rentabilité), le lieu des portefeuilles possibles peut avoir des propriétés particulières suivant les caractéristiques du placement (positions courtes autorisées ou non, existence d'un actif sans risque ou non). Prenons par exemple le graphe suivant :



Pour un niveau de risque donné σ_0 , un investisseur rationnel choisira le portefeuille dont l'espérance de rentabilité est la plus élevée, c'est à dire A. Si l'on fait le même raisonnement pour toutes les valeurs de σ possibles, on obtient que le lieu des portefeuilles parmi lesquels l'investisseur choisira est la limite supérieure du lieu des portefeuilles dans le plan (écart-type ; rentabilité). Cette courbe est appelée frontière efficiente.

Il reste maintenant à choisir parmi cet ensemble le portefeuille dont l'utilité est maximale. Il est possible de représenter les courbes d'iso-utilité dans le plan (écart-type ; rentabilité). Il est démontré que ces courbes sont croissantes et convexes si la fonction d'utilité est croissante et concave. Le portefeuille choisi est le point de tangence entre la frontière efficiente et la courbe d'iso-utilité qui lui est tangente :



Nous nous sommes servis de ces éléments théoriques pour modéliser le choix de portefeuille pharmaceutique.

b) Application à notre cas

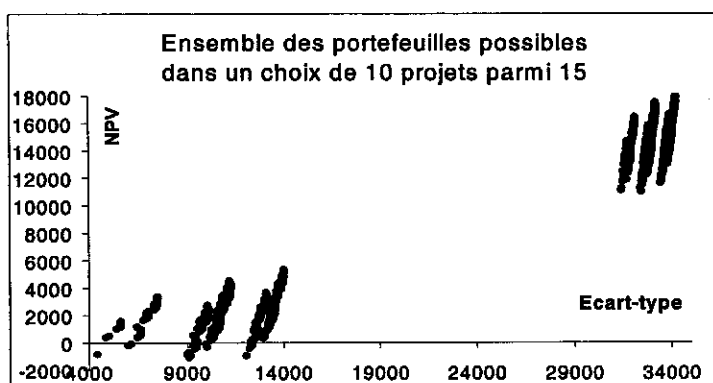
Contrairement au cas des portefeuilles financiers où le choix exploite des variables continues (on peut investir une proportion x_i dans l'actif i), le choix de portefeuille pharmaceutique

mobilise des variables discrètes : on poursuit un projet ou on l'élimine⁸. Dans le cas d'actifs financiers, l'ensemble des portefeuilles possibles est représenté par un ou plusieurs ensembles continus. Dans notre cas, il s'agit d'un ensemble de points représentant les combinaisons possibles dans le choix de 'a' projets distincts parmi 'n'.

Le cardinal de cet ensemble est $\frac{n!}{a!(n-a)!}$.

La rentabilité d'un portefeuille est la somme des rentabilités des projets qui le compose. La variance d'un portefeuille est la somme des variances des projets dans notre cas, car les projets sont indépendants entre eux.

Le graphique ci-après représente un exemple d'ensemble de portefeuilles pour un tel choix.



Nous pouvons, comme dans le cas de la théorie financière, définir l'ensemble efficace des portefeuilles, qui est représenté par l'ensemble des portefeuilles dont aucun autre n'a à la fois une rentabilité plus grande et un écart type plus faible.

De la même façon que dans le modèle financier, nous exprimons l'aversion au risque du décideur par l'intermédiaire d'une fonction d'utilité quadratique, qui s'écrit :

$$U = NPV - c * NPV^2 \quad \text{où } c > 0$$

$$E(U) = E(NPV) - c * \sigma^2 - c * E(NPV)^2$$

Nous avons exprimé la rentabilité d'un projet en fonction des critères qui le caractérise. Il est donc possible de calculer pour chaque projet l'espérance de rentabilité ainsi que l'écart-type⁹. Pour effectuer le choix, il nous suffit de choisir le portefeuille dont l'espérance d'utilité est la plus élevée.

⁸ On voit apparaître aujourd'hui des outils de gestion (Sharp & Keelin, 1998) qui permettent de gérer la possibilité de poursuivre un projet à minima du budget nécessaire à son développement normal : les projets sont ralentis, mais non abandonnés.

⁹ Le calcul analytique nous permet de calculer ces espérances qui dépendent de 3 variables aléatoires : le prix p, la taille de marché M et X, loi de Bernoulli de probabilité la probabilité de succès du projet.

c) Les limites de la fonction d'utilité quadratique

La fonction d'utilité quadratique présente plusieurs limites identifiées dans la littérature¹⁰ :

- Son domaine de validité est restreint. En effet, une fonction d'utilité doit avoir la propriété d'être croissante. Or une fonction quadratique de la forme $U = NPV - c * NPV^2$ ne vérifie cette propriété que pour $NPV < \frac{1}{2c}$. Nous devons donc choisir 'c' suffisamment petit pour que tous les projets générés entrent dans le domaine de validité de la fonction d'utilité. Ceci entraîne un autre inconvénient : pour les projets dont la rentabilité est plus faible, l'espérance d'utilité est peu différente de l'espérance de rentabilité. Le choix devient donc monocritère sur ce type de projets.
- Une autre limite de cette fonction, la plus importante pour nous, est que l'aversion absolue à l'égard du risque du décideur est croissante avec la richesse, c'est à dire avec la rentabilité du projet. Autrement dit, plus un projet est rentable, plus le décideur sera averse au risque. Cette caractéristique va exactement à l'encontre du comportement de choix des entreprises : plus un projet est rentable, plus le décideur accepte de prendre un risque important. Nous avons effectué des simulations avec cette fonction et certains des résultats obtenus se sont avérés aberrants : une augmentation de la rentabilité des projets de type 5 (par l'intermédiaire d'une augmentation de prix ou de la durée du brevet par exemple) conduisait à ce qu'ils soient moins choisis. L'explication est liée à cette propriété non satisfaisante pour nous de cette fonction d'utilité : une augmentation de la rentabilité entraîne une augmentation de l'aversion au risque et ceci induit un choix qui va à l'encontre du comportement que nous constaterions dans la réalité.

Nous avons donc élaboré un autre modèle reposant sur les mêmes idées que la théorie du portefeuille financier mais qui permet de choisir une autre fonction d'utilité.

d) Modèle final

Notre cas est différent de la théorie financière en ceci que la décision porte sur un nombre de choix fini : il faut choisir parmi $NB = \frac{n!}{a!(n-a)!}$ portefeuilles possibles. Nous allons donc

pouvoir nous affranchir des hypothèses de validité de la théorie financière qui consistaient soit à travailler à partir de projets dont les lois de répartition sont normales, soit à utiliser une fonction d'utilité quadratique, en raisonnant comme suit : nous devons réaliser un choix sur 'NB' actions possibles. Le choix parmi ces 'NB' actions peut se modéliser par l'intermédiaire

¹⁰ Aftalion & al., 1998 ; Rousseau, 1995.

d'une fonction d'utilité quelconque, dont la dérivée première est positive et la dérivée seconde négative, ce qui exprime l'aversion pour le risque du décideur.

Nous avons choisi une autre fonction d'utilité classique : la fonction exponentielle $U = A - B.e^{-\alpha.NPV}$, avec $\alpha > 0$. Une fonction d'utilité étant définie à une transformation affine positive près, nous posons $A=1$ et $B=1$.

$$\text{D'où } U = 1 - e^{-\alpha.NPV}$$

La fonction d'utilité exponentielle a une propriété intéressante¹¹ pour nous : l'aversion absolue à l'égard du risque est constante et égale à α . Elle est donc indépendante de la taille du projet et s'avère être une bonne représentation de l'aversion pour le risque du décideur.

Les projets étant indépendants entre eux, l'espérance d'utilité d'un portefeuille de N projets $(P_i)_{i \in \{1, \dots, N\}}$ s'exprime comme suit :

$$E(U) = 1 - E\left(e^{-\alpha \sum_{i=1}^N NPV(P_i)}\right) = 1 - E\left(\prod_{i=1}^N e^{-\alpha.NPV(P_i)}\right) = 1 - \prod_{i=1}^N E\left(e^{-\alpha.NPV(P_i)}\right)$$

$$\text{D'où } E(U) = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - E(U(P_i)))$$

L'espérance d'utilité du portefeuille s'exprime donc en fonction des espérances d'utilité des projets qui le composent. Nous pouvons calculer l'espérance d'utilité d'un projet de la façon décrite ci-dessous.

La Net Present Value d'un projet s'exprime par l'intermédiaire de 3 variables aléatoires indépendantes discrètes : p , M et X . ' p ' peut prendre chacune des valeurs $(p_i)_{i \in \{1, \dots, np\}}$ avec la probabilité $1/np$. ' M ' peut prendre chacune des valeurs $(M_i)_{i \in \{1, \dots, nm\}}$ avec la probabilité $1/nm$. X peut prendre la valeur $X_1=1$ avec la probabilité $p_1=r_0$, probabilité de succès du projet, et $X_0=0$ avec la probabilité $p_0=1-r_0$.

L'espérance d'utilité d'un projet se calcule donc comme suit :

$$E(U) = \frac{1}{np.nm} \sum_{k=0}^1 \sum_{i=1}^{np} \sum_{j=1}^{nm} p_k . U(X_k, p_i, M_j) = \frac{1}{np.nm} \sum_{k=0}^1 \sum_{i=1}^{np} \sum_{j=1}^{nm} p_k . (1 - e^{-\alpha.NPC(X_k, p_i, M_j)})$$

Ainsi, pour un choix consistant à choisir ' a ' projets parmi ' n ', le portefeuille choisi parmi les

$NB = \frac{n!}{a!(n-a)!}$ possibles est celui dont l'espérance d'utilité est la plus grande, la fonction d'utilité étant définie par $U = 1 - e^{-\alpha.NPV}$.

¹¹ Rousseau, 1995

'n' et α sont des paramètres du modèle. Il sera intéressant de regarder l'influence de ces paramètres caractérisant respectivement la taille de l'entreprise et son aversion au risque sur la modification de ses choix sous l'impulsion des signaux publics.

Choix d'office des projets très rentables, indépendamment de leur risque

Nous savons que la fonction d'utilité exponentielle que nous avons choisie pour notre modèle a la propriété de représenter une aversion absolue à l'égard du risque du décideur constante. Cette propriété est intéressante car elle permet d'éliminer le biais qui pourrait résulter d'une aversion dépendante de la taille du projet. Cependant, elle s'écarte d'un comportement de choix que nous avons pu identifier dans nos entretiens et dans la formation et le colloque auxquels nous avons participé et qui est le suivant : les entreprises sont prêtes à prendre des risques très importants pour des projets qui sont des blockbusters potentiels. Si une entreprise dispose dans son portefeuille d'un projet très risqué, mais très innovant, dont la taille de marché permet d'anticiper des ventes importantes, il est probable qu'elle mette toutes ses priorités sur ce projet.

Nous traduisons ici de façon simple le fait que l'attitude à l'égard du risque varie en fonction de la rentabilité attendue.

Nous avons modélisé ce comportement de choix en considérant que les projets au dessus d'un certain potentiel sont choisis d'office par l'entreprise. Si un projet est ainsi choisi, le choix de portefeuille s'effectue sur les 'n-1' projets restants, l'entreprise ayant des ressources pour en poursuivre 'a-1'. Les blockbusters potentiels sont essentiellement des projets de type 5 qui rassemblent tous les éléments qui font la rentabilité d'un projet : la taille de marché est élevée, la concurrence faible et donc la part de marché également, les prix sont élevés.

Le potentiel d'un projet est représenté par sa NPV en cas de succès. Nous avons qualifié de projets blockbusters les projets dont la NPV en cas de succès est supérieure à 22000. Cela représente environ 40% des projets de type 5, et des proportions bien moindre pour les autres types de projets : 0% pour les types 1 et 2, 1% pour le type 3, 4% pour le type 6 et 10% pour le type 4. Avec la répartition que nous avons choisie pour les types (30% pour 1 et 2, 15% pour 3 et 4 et 5% pour 5 et 6), ce seuil est atteint par seulement 3.5% des projets.

Afin de rendre compte du fait qu'une entreprise souhaite toutefois conserver l'équilibre du portefeuille vis-à-vis du risque, les projets de type 5 étant des projets très risqués en moyenne, nous avons arbitrairement limité à 2 le nombre de choix d'office autorisés pour un portefeuille. Dans la pratique, ce nombre n'est que très rarement dépassé du fait que seulement 3.5% des projets dépassent le seuil de 22000.

Nous comparerons les résultats des simulations avec et sans ce mécanisme de choix d'office.

II - MODALITES D'EXPLOITATION DU MODELE POUR SIMULER L'IMPACT D'INCITATIONS PUBLIQUES SUR LA TRANSFORMATION DES CHOIX DES FIRMES

II.1. Modalités d'exploitation du modèle

Dans le modèle de choix que nous venons de décrire, nous sommes en mesure de simuler un choix d'entreprise pour un portefeuille donné, composé des projets générés selon la méthode décrite. Or, nous nous intéressons à l'impact que peuvent avoir des signaux publics sur les choix de l'ensemble des firmes pharmaceutiques. Nous devons donc effectuer la simulation sur un nombre important de portefeuilles, afin de pouvoir analyser l'impact global de ces signaux sur les choix des firmes.

Nous avons retenu deux jeux de valeur pour 'n' et 'a' : {n=8 ; a=5} et {n=15 ; a=10}. Ils permettent de modéliser deux tailles d'entreprises.

La simulation s'effectue sur un jeu de 600 projets, ce qui fait 75 portefeuilles pour {n=8 ; a=5} et 40 portefeuilles pour {n=15 ; a=10}, la taille d'entreprise étant la même pour tous les choix d'une simulation donnée. Afin de s'assurer de la stabilité des résultats, nous avons effectué les simulations avec plusieurs jeux de projets.

Les indicateurs de résultat sont les suivants :

- Nombre de projets choisis par type : $(N_i)_{i \in \{1, \dots, 6\}}$. Nous pouvons déduire de ces nombres la proportion choisie des projets de chaque type, en divisant par le nombre total ' N_i ' de projets choisis qui est égal à $5 \times 75 = 375$ pour {n=8 ; a=5} et $10 \times 40 = 400$ pour {n=15 ; a=10}. Afin de rendre compte des répartitions différentes $(p_i)_{i \in \{1, \dots, 6\}}$ des types au sein des portefeuilles avant le choix, nous avons divisé cette proportion par les proportions initiales des types. Ainsi, l'indicateur de résultat que nous retenons est pour chaque type 'i' : $N_i/N_i/p_i$.
- Rentabilité moyenne des portefeuilles choisis, et écart-type moyen des portefeuilles choisis.
- Probabilité moyenne des portefeuilles choisis qu'au moins un projet réussisse : pour chaque choix de portefeuille, nous calculons la probabilité moyenne qu'au moins un projet parvienne jusqu'à l'AMM. Nous faisons la moyenne sur l'ensemble des portefeuilles d'une simulation.

II.2 Modélisation des signaux publics.

Nous avons envisagé divers outils pour l'incitation à l'innovation thérapeutique au chapitre précédent :

1. une participation aux coûts de R&D

2. une prolongation de la durée du brevet pour les produits les plus innovants
3. une augmentation de prix pour les projets les plus innovants et/ou une réduction de prix pour les projets peu innovants
4. une procédure de type fast-track pour les projets les plus innovants

Les produits les plus innovants correspondent aux types 5 et 6, et les produits peu innovants correspondent aux types 1 et 2.

A chacun de ces 4 types de mesures correspond une modification possible d'un critère sur les projets concernés. Ces mesures peuvent être modélisées et simulées de la façon suivante :

1. Participation aux coûts de R&D d'un projet

Nous modélisons la participation aux coûts de R&D d'un projet par un certain pourcentage, p_{rd} , des dépenses totales de R&D nécessaires au développement. Dans le cas où cette participation n'est pas restituée en cas de succès, l'investissement en R&D I_t d'un projet se voit réduit de $I_t * p_{rd}$ et devient égal pour l'entreprise à $I_t * (1 - p_{rd})$. Dans le cas où la participation est restituée en cas de succès, la participation publique ne porte que sur l'espérance de l'investissement effectué en cas d'échec, I_{r0} , qui devient $I_{r0} * (1 - p_{rd})$. Le montant de l'investissement en cas de succès, I_{r1} , ne change pas.

2. Prolongation de la durée du brevet pour les projets innovants

Dans notre modèle, la durée du brevet après l'AMM est la même pour tous les projets et égale à $N=11$. Si les pouvoirs publics envisagent de prolonger la durée du brevet de 'b' années pour les produits très innovants, qui correspondent aux projets de type 5 et 6, il suffit d'effectuer les calculs d'espérance de rentabilité et d'utilité avec une durée de brevet égale à $N+b$.

3. Une nouvelle politique de prix

L'affichage d'une nouvelle politique de prix par les pouvoirs publics se traduit dans les firmes par une anticipation de la modification du prix de leurs projets. Si les pouvoirs publics affichent une volonté d'augmenter d'un taux t_p les prix des projets les plus innovants (types 5 et 6 dans notre modèle), le prix 'p' d'un projet de type 5 ou 6 sera augmenté de ce taux. Ce prix est composé d'un prix de classe 'pc' et d'un écart au prix de classe 'dp'. Ce taux s'applique de manière égale à chacune de ces composantes afin que le calcul de la part de marché soit peu affecté.

Le mécanisme est analogue dans le cas d'une baisse de prix affichée pour les produits peu innovants (types 1 et 2).

4. Une procédure de type fast-track pour les produits innovants

Une procédure de fast-track a pour effet d'avancer d'une durée 'd' la commercialisation d'un produit que nous prendrons égale à un an pour traduire les ordres de grandeur actuels des

politiques américaines et européennes en la matière. Cela se traduit sur deux éléments du calcul de la NPV : le temps t nécessaire à la commercialisation se voit réduit de la durée ' d ', ce qui a un impact sur l'actualisation des revenus espérés ; la durée effective d'exploitation du produit se voit allongée de ' d ' années, ce qui est analogue dans nos calculs à une prolongation du brevet d'une durée ' d '.

CHAPITRE 7 :

ANALYSE DE L'IMPACT ÉVENTUEL D'INCITATIONS PUBLIQUES SUR LES CHOIX DE R&D PHARMACEUTIQUES

I - ANALYSE DU MODÈLE DE GÉNÉRATION DE PROJETS

Avant d'effectuer la simulation de choix de portefeuille, nous allons ici faire quelques commentaires sur le risque et la rentabilité moyenne des différents types de projets que nous avons définis. Ces moyennes sont effectuées sur 5000 projets générés par grand type.

a) Rentabilité et risque moyen des types

Le tableau suivant donne les valeurs moyennes des principaux paramètres (nous avons uniquement précisé les valeurs des paramètres pour lesquels il y a une différence entre les types. La phase d'avancement moyen et l'investissement moyen en R&D sont les mêmes pour tous les types de projets) :

type	taille de marché	prix	proba de succès	part de marché	E(NPV)	E(NPV) en cas succès
1	6000	1.6	18.0%	24%	10	1 680
2	6000	2.0	18.0%	24%	360	3 690
3	6000	2.1	15.5%	31%	730	6 200
4	4500	2.7	15.5%	38%	1 210	9 390
5	6000	2.9	7.5%	56%	1 430	22 500
6	1500	2.9	7.5%	78%	120	6 700

Tableau 1 : caractéristiques moyennes des différents types de projets

On remarque que les me-too de type 1 ont une rentabilité espérée très faible. Leur rentabilité en cas de succès reste la plus faible de tous les types bien que sa probabilité de succès soit plus importante que les types 3 à 6. Ceci rejoint les conclusions d'Achilladelis (2001) selon lesquelles les médicaments qui arrivent dans une branche thérapeutique saturée où la technologie a fait ses preuves ont une rentabilité assez faible.

En dehors des projets de type 6, ces valeurs montrent que l'espérance de rentabilité est liée au caractère innovant du produit. Les projets de type 1, qui sont les moins innovants (besoin faible et efficacité relative marginale), sont aussi les moins rentables. Leur espérance de rentabilité est en moyenne légèrement plus faible que celle des projets de type 6 dont la taille de marché est faible. La probabilité de succès des types 1 et 2 (18% en moyenne) est plus

importante que pour les autres types, et en particulier les types 5 et 6 (7.5% en moyenne), mais à l'opposé les parts de marché et prix des autres types sont plus élevés et compensent leur faible probabilité de succès dans le calcul de l'espérance de rentabilité. Les projets de type 5 sont extrêmement rentables en cas de succès. Ces résultats indiquent que les entreprises pharmaceutiques ont un intérêt certain à rechercher les projets les plus innovants sur les gros marchés, ce qui est logique et correspond bien à la réalité. Or, nous avons vu qu'il est reproché aux entreprises de développer trop de "me-too". Nous pouvons anticiper deux raisons au fait qu'il y ait finalement assez peu de projets de types 5 qui sont commercialisés : la première est qu'il y a peu de projets de ce type dans les portefeuilles pour des raisons d'opportunité technologique (dans notre modèle, nous avons considéré qu'ils représentaient seulement 5% des projets) ; la deuxième est qu'un autre paramètre de la décision entre en jeu : le risque des projets. Nous verrons comment sont choisis les projets de type 5 dans la simulation de choix, c'est à dire comment les entreprises se comportent vis-à-vis de projets potentiellement très rentables, mais dont le risque est très élevé.

Quant aux projets de type 6, si leur rentabilité espérée est relativement faible, leur rentabilité en cas de succès apparaît comme relativement importante, supérieure à celle des projets de types 1 et 2. Ceci signifie qu'en cas de succès, il peut s'agir de projets rentables malgré leur faible taille de marché. Cela s'explique par le fait qu'ils ont des prix élevés et une part de marché moyenne importante du fait du faible nombre de concurrents. Nous pouvons anticiper qu'ils seront assez peu choisis dans la simulation de choix de projets du fait du risque important qui leur est lié.

b) Choix des valeurs de l'aversion pour le risque du décideur

Nous avons également calculé les espérances d'utilité moyennes des différents types en fonction de l'aversion pour le risque. Rappelons que dans le cas de la fonction exponentielle $U=1-e^{-\alpha NPV}$, l'aversion absolue à l'égard du risque est constante et donnée par le paramètre de définition de cette fonction : ' α '.

Pour $\alpha = 10^{-5}$, l'espérance d'utilité est égale à l'utilité de l'espérance. Ceci correspond à une aversion pour le risque nulle du décideur.

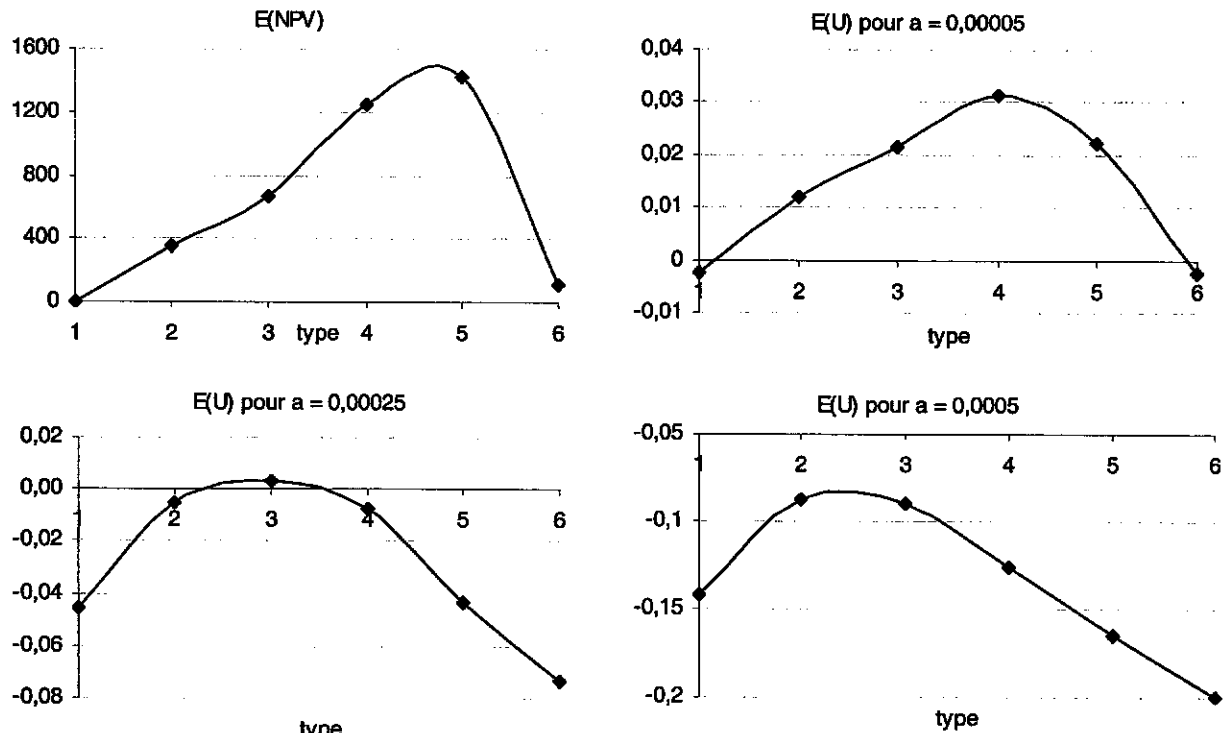
Une distorsion apparaît pour $\alpha = 5.10^{-5}$ et elle est la plus forte pour les projets de types 5 et 6, projets les plus risqués. Nous retiendrons cette valeur comme une aversion faible pour le risque.

Pour $\alpha = 50.10^{-5}$, le classement des différents types est très lié à celui donné par le risque moyen des types : les types 5 et 6 sont les moins bien classés, malgré la forte valeur en cas de succès des projets de type 5.

Nous retiendrons une valeur moyenne pour l'aversion pour le risque : $\alpha = 25.10^{-5}$.

Les graphes suivants donnent les positions relatives des différents types selon les critères d'espérance de rentabilité et d'espérance d'utilité pour les 3 valeurs de l'aversion pour le risque du décideur retenues (5.10^{-5} , 25.10^{-5} et 50.10^{-5}).

Figure 1 : position relative des différents types de projets selon les critères de rentabilité espérée et d'espérance d'utilité pour différentes valeurs de l'aversion pour le risque du décideur.



La limite supérieure de 50.10^{-5} correspond à une très forte aversion au risque, ce qui se traduit notamment par une forte aversion pour l'investissement à perte. C'est un phénomène qu'accroît la fonction d'utilité choisie. En effet, le calcul de l'espérance d'utilité peut se présenter comme suit :

$$E(U(NPV)) = (1 - r_0) \cdot U(-I_0) + r_0 \cdot U(-I_1 + R)$$

où R est la rente dégagée en dehors des investissements initiaux en R&D

I_0 l'espérance de l'investissement en cas d'échec

I_1 l'espérance de l'investissement en cas de succès

r_0 la probabilité de succès du projet

Or $U(x) = 1 - e^{-\alpha x}$. U devient donc rapidement négative pour les valeurs négatives de x (x représentant la NPV), et c'est le cas de l'espérance de rentabilité en cas de succès qui vaut I_0 , ce qui traduit l'aversion pour le risque d'investir à perte. U devient positif moins rapidement pour les valeurs positives de x de part la forme de la fonction d'utilité. A cet effet lié à la

forme de la fonction d'utilité s'ajoute le fait que r_0 est en moyenne très inférieur à 0.5. La perte d'investissement prend donc une part importante dans le calcul de l'espérance d'utilité. Cet impact est particulièrement important pour les projets de types 5-6 car le risque d'échec $1-r_0$ est plus élevé, donc dans le calcul de l'espérance, la part « échec » est plus importante.

c) Sensibilité de la valeur des projets aux critères de décision et paramètres du modèle de génération

Nous avons étudié la sensibilité des valeurs ci-dessus à certains paramètres du modèle et critères de décision :

- $drMax$: écart de risque intrinsèque entre projets de type 1&2 et de type 5&6
- taux d'actualisation
- durée du brevet
- forme de la fonction de part de marché
- 'np' et 'nm' : nombre de points de la loi de probabilité du prix et de la taille de marché
- part des coûts de marketing dans le chiffre d'affaire des projets

- $drMax = 15\%$ au lieu de 25%

Nous testons ici une réduction de l'écart de risque entre projets de type 1&2 et de type 5&6. L'influence sur les types 3 et 4 est nulle puisqu'il n'y a aucun changement les concernant. Quant aux types 1 et 2, l'impact est faible car la variable aléatoire qui génère leur risque intrinsèque 'dr' change peu : son maximum passe de 4.2% à 2.5%. Quant aux types 5 et 6, l'impact sur leur rentabilité espérée est important (et nul bien sûr sur leur NPV en cas de succès) : elle passe de 1430 à 2000 pour le type 5 et de 120 à 270 pour le type 6.

On a $E(NPV) = \rho.E(R) + E(I)$. L'augmentation de l'espérance de cash-flows, $E(NPV) + E(I)$, correspond à la diminution du risque moyen des types 5&6 car $E(R)$ n'est pas affecté par cette modification.

Ainsi, le risque a un impact important sur la rentabilité espérée des projets. Lorsque $drMax=0.15$, l'ordre des projets est conservé, même si les types 5 et 6 ont une valeur qui progresse en comparaison des autres types. Si l'on analyse les utilités espérées moyennes pour les différentes valeurs retenues de l'aversion pour le risque du décideur, on constate que l'écart entre les projets est moins creusé du fait d'un écart moindre de risque entre les projets.

Le classement entre les types est conservé : le modèle de génération de projets est donc relativement robuste à l'hypothèse d'un ' $drMax$ ' égal à 25% .

- $drMax = 0\%$

Ici, nous supprimons toute différence de risque technique, ou probabilité de succès, entre les projets. La différence entre les projets du point de vue de l'incertitude se fait sur la taille de marché et le prix. De même que précédemment, seule l'espérance de rentabilité des types 5 et

6 se modifie de façon importante. Celle du type 5 devient très supérieure à celle des autres types (3430 contre 1210 pour le type 4). Le classement du type 6 selon le critère de rentabilité espérée progresse : il passe de la 5^{ème} à la 3^{ème} position ex æquo avec le type 3, avec une rentabilité espérée qui passe à 710. Nous pouvons ainsi dire que les projets de type 6 peuvent être rentables. Mais le risque qu'ils représentent est un frein à leur développement par les firmes pharmaceutiques. Nous testerons cette hypothèse dans le modèle de simulation.

- Taux d'actualisation 'r' égal à 0.05 ou 0 au lieu de 0.09

Nous testons ici l'influence de la valeur du taux d'escompte pour voir s'il peut avoir une influence sur les résultats de la simulation de choix de projets. Le taux d'actualisation augmente la valeur des projets de tous les types de façon assez importante et d'autant plus que 'r' est petit.

$$E(NPV) = -E(I) + \rho \cdot \frac{N}{(1+r)^t} E(R_a)$$

Où :

N : nombre d'années de commercialisation

ρ : probabilité de succès de la molécule

I : investissement en R&D

R_a : rente annuelle prenant en compte les coûts de commercialisation et de production

t : nombre d'années de développement nécessaires avant la commercialisation

r : taux d'escompte

$N/(1+r)^t$ vaut 5, 7 et 11 en moyenne pour $r = 0.09$, $r = 0.05$ et $r = 0$ respectivement ($N=11$). Il intervient dans le calcul de la partie 'revenu' de la NPV. Les espérances de rentabilité moyenne des types pour les différentes valeurs du taux d'actualisation sont les suivantes :

type	E(NPV) r = 0.09	E(NPV) r = 0.05	E(NPV) r = 0
1	10	210	680
2	360	720	1 400
3	730	1 210	2 140
4	1 210	1 910	3 070
5	1 430	2 140	3 450
6	120	290	690

Cependant, 'r' a peu d'influence sur le classement des types selon le critère d'espérance de rentabilité. Si l'on prend maintenant comme critère l'espérance d'utilité, l'inversion du classement des types en fonction de l'augmentation du paramètre d'aversion au risque se fait plus rapidement, et ce d'autant plus pour $r=0$: les types 5 et 6 arrivent en avant dernière position du classement pour une aversion au risque moyenne, loin derrière le type 1. Ceci est probablement lié au fait que l'augmentation du taux d'actualisation augmente la rentabilité des types 1 et 2, dont une part plus faible a une "NPV en cas de succès" négative. Ainsi, dans le

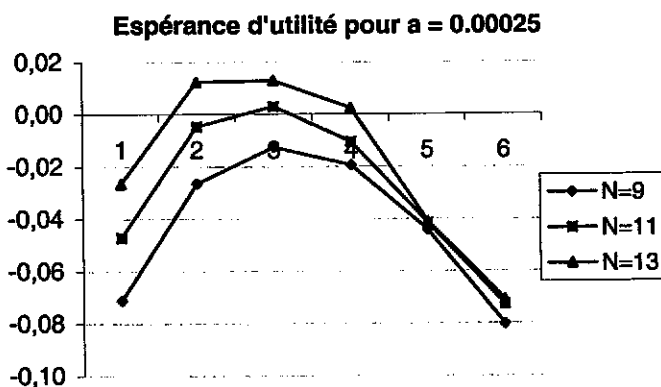
modèle, la réduction du taux d'actualisation défavorise les projets les plus risqués car il rend les projets moins risqués plus rentables. La prise de risque devient ainsi moins intéressante. Ceci nous confirme que les paramètres de calcul utilisés par l'industrie peuvent influencer de façon significative les choix de projets des firmes.

- Durée de commercialisation à 9 et à 13 ans au lieu de 11

Ce paramètre a le même effet que le taux d'actualisation car il joue également sur la valeur de $N/(1+r)^t$. Il n'a pas d'influence sur le classement donné par l'espérance de rentabilité pour $N=9$ et $N=13$. Le tableau suivant donne les valeurs moyennes de l'espérance de rentabilité pour ces trois valeurs de la durée du brevet :

type	E(NPV) N = 9	E(NPV) N = 11	E(NPV) N = 13
1	-170	10	150
2	140	360	580
3	440	730	960
4	870	1 210	1 670
5	1 110	1 430	1 790
6	-20	120	230

Quant aux classements selon le critère d'espérance d'utilité, on observe le même phénomène que pour la variation du taux d'escompte r : l'inversion des classements s'effectue plus rapidement quand N augmente. Le graphe suivant donne les classements des différents types selon le critère d'espérance d'utilité pour une aversion moyenne pour le risque.



Pour $N=13$, la position relative des types 5 et 6 est bien plus basse que le type 1. Pour $N = 9$ par contre, le type 5 reste mieux classé que le type 1 pour l'aversion pour le risque la plus élevée. Un plus grand nombre de projets de types 1 et 2 sont rentables quand la durée de commercialisation augmente.

On observe le même comportement et les mêmes tendances lorsqu'on modifie la part des coûts de commercialisation dans les ventes des projets : une part à 20% présente le même effet qu'une réduction du brevet à 9 ans et une part à 40% représente le même effet qu'une augmentation du brevet à 11 ans.

- Part de marché dépendante uniquement du nombre de concurrents

Nous avons testé ici une équation de part de marché indépendante des prix et différences d'efficacité entre les projets : $P_m = 1/(I_c + 1)$, I_c étant le nombre de protagonistes.

L'impact sur les types 1&2 est faible, ce qui est logique puisque la part de marché varie peu en fonction du prix. Par contre, les types 3 et 4 sont fortement impactés : l'espérance de rentabilité passe de 730 à 330 pour le type 3, de 1 210 à 720 pour le type 4. Ceci montre l'importance de la part de marché sur la valeur des projets. Les types 5 et 6 sont impactés également, mais plus faiblement du fait que certains de ces projets ont une efficacité comparative faible : la part de marché est alors proche de $1/(I_c + 1)$. L'espérance de rentabilité passe de 1430 à 1270 pour le type 5, et de 120 à 50 pour le type 6.

- Sensibilité à 'nm' et 'np'

Nous testons ici la sensibilité que pourrait avoir le modèle au choix de 'np' et 'nm' : nombre de valeurs que peuvent prendre les V.A. définissant les lois du prix et de la taille de marché. Il n'y a aucune différence entre $nm=np=5$, $nm=np=17$ et $nm=np=11$, valeur choisie dans le modèle. Les espérances de rentabilité moyenne et les espérances d'utilité moyennes des types restent identiques. Nous en concluons que le modèle reste stable vis-à-vis de ce paramètre.

- Incertitude nulle sur le prix et la taille de marché

Il n'y a pour ainsi dire pas de changements globalement : seuls les types 3 et 4 sont impactés faiblement pour le critère d'espérance d'utilité pour l'aversion au risque la plus forte. Nous pouvons donc supposer qu'une réduction d'incertitude seule aura peu d'impact sur la transformation des choix des firmes.

- Probabilité de passage du préclinique en phase I égale à 10%

Le chiffre que nous avons retenu pour le modèle (38%) n'est pas très fiable dans la mesure où nous n'avons pas trouvé d'analyse dans la littérature (nous nous sommes basés sur le chiffre d'une entreprise de conseil). Nous avons testé l'hypothèse d'une probabilité de passage à 10%. Ceci a pour effet de réduire la valeur globale des projets. Mais le classement selon le critère d'espérance de rentabilité reste le même. Le classement selon les critères d'espérance de d'utilité change légèrement : les types 5 et 6 ont une position relative par rapport au type 1 qui est légèrement meilleure. Mais l'impact reste finalement assez faible dans la comparaison entre les projets.

II - ANALYSE DU CHOIX DES FIRMES SANS INCITATION PUBLIQUE

L'indicateur de résultat du type 'i' est le rapport de la proportion de type i choisie dans les portefeuilles sur la proportion à l'origine dans les portefeuilles. Un indicateur égal à 1 signifie que le type a été choisi dans les mêmes proportions que sa présence dans les portefeuilles. Un indicateur inférieur à 1 signifie que le type est moins choisi par les entreprises et supérieur à 1 davantage choisi par les entreprises, au regard de sa présence dans les portefeuilles. Toutes nos analyses seront faites à partir de cet indicateur de résultat.

Rappelons que la politique publique simulée ici est celle que nous avons décrite comme étant la tendance actuelle : les prix des produits sont en relation avec la nature du besoin thérapeutique auquel ils répondent (peu important, moyen, important) et avec leur efficacité comparative (au regard des thérapeutiques existantes). Cependant, nous avons simulé le flou de ce signal par le fait que cette relation n'est pas directe. Ainsi, les résultats des choix des firmes prennent en compte ce contexte.

Nous analysons les résultats pour les portefeuilles de grande taille : ils sont composés de 15 projets, parmi lesquels 10 sont choisis. La simulation du choix pour un portefeuille prend en compte les deux meilleurs portefeuilles et les indicateurs sont calculés sur cette base. Les résultats donnés sont une moyenne sur 5 jeux de 600 projets.

Le graphe suivant représente les résultats de cette simulation des choix des firmes :

L'axe des ordonnées correspond à l'indicateur de résultat $N_i/N_t/p_i$, où N_i est le nombre de projets choisis du type i parmi les 600 initiaux de la simulation, N_t le nombre total de projets choisis tous types confondus, et p_i la proportion initiale du type i dans les portefeuilles des firmes.

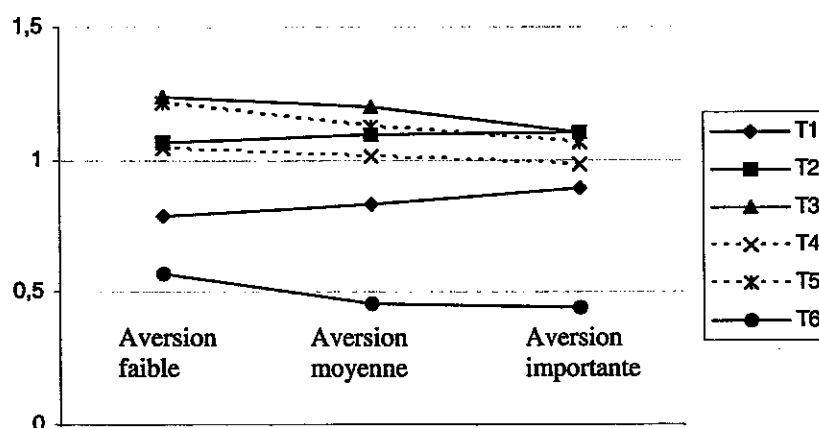


Figure 2 : Choix des types en fonction de l'aversion pour le risque supposée du décideur

Dans cette simulation, la probabilité moyenne de commercialiser au moins 1 projet est respectivement de 83%, 83% et 82% pour les valeurs faible, moyenne et forte de l'aversion pour le risque. La NPV espérée moyenne des portefeuilles est respectivement égale à 9570,

9430 et 8830 pour les aversions faible à forte et l'écart-type à 12870, 12710 et 12400 pour ces mêmes cas.

a) Les projets répondant à un besoin thérapeutique important (types 5&6)

Les résultats de la simulation montrent que les firmes portent favorablement leurs choix sur les projets de type 5 : l'indicateur prend les valeurs 1.21 pour l'aversion au risque la plus faible (0.00005), 1.13 pour une aversion au risque moyenne (0.00025) et 1.04 pour une aversion au très élevée (0.0005). Ainsi, l'indicateur reste au-dessus de 1 quelque soit l'aversion pour le risque du décideur.

On constate que les projets de type 5 sont moins bien choisis lorsque l'aversion pour le risque augmente, ce qui est logique car il s'agit de projets très risqués en comparaison des autres types, et tout particulièrement des types 1 et 2. La limite principale de ce type de projets est qu'il y en a peu dans les portefeuilles du fait de la barrière technologique, mais ils sont intéressants pour les entreprises : ils sont assez fréquemment choisis lorsqu'ils sont dans le portefeuille. Rappelons qu'il y a un effet « choix d'office » : les blockbusters potentiels sont choisis quelque soit leur niveau de risque technique.

Si tous les projets de type 5 étaient choisis, l'indicateur serait de 1.5. Il est donc possible de faire progresser le choix des entreprises vers ce type de projets, même s'ils sont relativement bien valorisés par les entreprises.

Par contre, si nous analysons les simulations sans l'effet "choix d'office", les projets de type 5 sont bien moins choisis, en particulier quand l'aversion au risque du décideur augmente. L'indicateur de résultat change peu pour l'aversion au risque la plus faible (1.16) mais diminue quand l'aversion pour le risque augmente : 0.92 et 0.79 pour les valeurs moyennes et fortes de l'indicateur d'aversion pour le risque. Même si nous pensons réaliste le mécanisme de choix d'office dans les décisions des firmes, cela rend la conclusion précédente fragile et justifie que nous testions l'impact de signaux publics sur ce type de projets.

Notons que l'écart de résultats entre les simulations avec et sans mécanisme de choix d'office montre un transfert vers les projets de types 1 à 4 essentiellement et peu vers le type 6. Cela signifie aussi que les projets de type 5 étant moins choisis (dans la simulation sans choix d'office), le choix se reporte sur les autres types de projets et non pas sur le type 6 qui présente en effet le même niveau de risque que le type 5.

Quant aux projets de type 6, ils sont peu attractifs pour les entreprises : avec un indicateur de résultat prenant respectivement les valeurs 0.57, 0.46 et 0.44 pour les valeurs faible, moyenne et élevée du paramètre d'aversion pour le risque. Ce résultat montre que ces projets intéressent peu l'industrie quelque soit son aversion pour le risque : il s'agit en effet de projets de petite taille dont le potentiel de vente est n'est pas suffisant pour compenser un risque élevé (soulignons que le risque technique est compris dans le calcul de l'espérance de

rentabilité, il est donc pris en compte, même pour les petites valeurs de l'aversion pour le risque).

Notons que pour certains jeux de données, l'indicateur de résultat augmente légèrement pour la plus grande valeur de l'aversion pour le risque, du fait du transfert du type 5 vers les autres types. Mais cet effet reste marginal car le transfert se fait pour l'essentiel sur les autres types de projets, en particulier les types 1 et 2. Ce léger transfert montre que certains projets de type 6 peuvent s'avérer rentables pour l'industrie, ou être en limite de rentabilité. Les signaux publics que nous avons envisagés pourraient alors faire basculer le choix dans ce type de cas. Sur d'autres jeux, et en moyenne par contre, il y a bien une diminution du nombre de projets de type 6 choisis quand l'aversion pour le risque augmente.

Il y a peu d'impact du phénomène de choix d'office sur leur choix, ce qui logique du fait du faible nombre de projets de type 6 dépassant le seuil : il ne s'agit pas de blockbusters. Les entreprises ne sont donc pas prêtes à prendre des risques importants, même si la rentabilité espérée peut être importante (elle ne l'est pas suffisamment pour les risques encourus).

La différence entre ces deux types de projets nous a conduit à envisager deux types de signaux : des signaux généraux portant sur l'ensemble des projets très innovants (types 5 et 6), et des signaux portant sur les projets très innovants de petite taille sur lesquels les entreprises pharmaceutiques portent peu leurs choix : les projets de type 6.

b) Les projets innovants (types 3 et 4) répondant à des besoins thérapeutiques moyens ou faibles

Les projets de type 3 (besoin faible mais efficacité supérieure aux thérapies existantes) sont relativement bien choisis par l'industrie pharmaceutique. Pour ce type, l'indicateur de résultat prend respectivement les valeurs 1.24, 1.20 et 1.10 pour les valeurs faible, moyenne et importante du paramètre d'aversion pour le risque. Il diminue donc de façon sensible avec l'aversion pour le risque.

Pour le type 4, l'indicateur de résultat se situe autour de 1 quelque soit l'aversion pour le risque supposée (il prend respectivement les valeurs 1.04, 1.01 et 0.98 pour les valeurs faibles, moyennes et importantes du paramètre d'aversion pour le risque). Cet écart entre le type 3 et le type 4 s'explique par le fait que la taille de marché moyenne du type 3 (4500) est supérieure à celle du type 4 (3000). En dehors de ce paramètre, le type 4 a en moyenne un prix plus élevé que le type 3 (il répond à un besoin thérapeutique plus important), mais cet écart de prix ne compense pas l'écart de taille de marché.

Le type 3 est choisi de façon équivalente au type 5 quand l'aversion pour le risque est supposée faible. Nous pouvons raisonnablement supposer qu'il en va de même pour les projets de type 4 dont la taille de marché est moyenne ou élevée. Par contre, le type 3 est davantage choisi que le type 5 quand l'aversion pour le risque augmente. Puisque nous avons

vu que les projets de type 5 était de loin les plus rentables en cas de succès, nous en déduisons que le risque est le facteur principal qui limite le choix du type 5 par les firmes, même si encore une fois ils sont plutôt bien placés dans le choix des firmes.

Ces résultats changent peu avec ou sans le mécanisme de choix d'office.

Ainsi, les projets de types 3 et 4 sont intéressants pour l'industrie, même lorsqu'il y a une forte aversion pour le risque, où les indicateurs restent légèrement supérieurs à 1. Nous n'envisagerons donc pas de signaux sur ces types de projets, mais tâcherons de regarder l'impact des signaux publics sur leur choix.

On constate au bilan que, avec plus ou moins d'amplitude, les projets de types 3 à 6 voient leur choix diminuer quand l'aversion du décideur pour le risque augmente. Le report s'effectue sur les types 1 et 2, qui sont les projets les moins risqués.

c) Projets peu innovants visant des secteurs thérapeutiques saturés présentant un besoin faible (type 1)

La simulation montre que les projets « me-too » dans des secteurs thérapeutiques saturés sont finalement peu choisis par les firmes. L'indicateur de résultat prend respectivement les valeurs 0.79, 0.83 et 0.89 les valeurs faibles, moyennes et fortes de l'aversion pour le risque. Ainsi, les projets de type 1 sont peu attractifs pour l'industrie pharmaceutique. Etant donné leur faible niveau de risque en comparaison des autres types de projets (types 3 à 6), c'est leur faible rentabilité qui explique ce résultat. Ceci rejoint une des conclusions d'Achilladelis (2001) selon laquelle les produits se situant à la fin d'une vague technologique ayant donné lieu à de nombreux médicaments sont finalement peu rentables. Ils restent par contre en nombre relativement important car ils constituent une proportion forte des projets dans les portefeuilles pharmaceutiques du fait de la facilité technologique qu'il y a à les concevoir et à les développer. Ce résultat ne change pas selon qu'on l'on prenne ou non en compte le mécanisme de choix d'office. Ainsi, le choix des entreprises se porte en moyenne sur d'autres projets lorsqu'il y a le choix, mais cette tendance diminue quand l'aversion du décideur pour le risque augmente.

d) Projets peu innovants visant des secteurs thérapeutiques présentant un besoin moyen (type 2)

Les projets de type 2 sont relativement bien choisis. L'indicateur de résultat prend respectivement les valeurs 1.07, 10.9 et 1.11 pour une aversion pour le risque faible, moyenne et importante. Il s'agit de me-too, mais dans une vague technologique non encore saturée, contrairement aux projets de types 1, et qui apporte un bénéfice léger qui est rémunéré (le seul paramètre qui différencie le type 2 du type 1 est le prix). Rappelons que ce bénéfice est lié au

fait qu'il peut être positif pour la santé publique de disposer de plusieurs traitements ayant la même visée thérapeutique, du fait que les personnes ne réagissent pas de la même façon aux différents traitements. Il n'est pas lié à une efficacité thérapeutique supérieure démontrée.

Notons que le report du choix sur les projets de types 1 et 2 quand l'aversion au risque augmente est modeste : l'indicateur varie peu, en particulier pour le type 2 qui est relativement bien choisi au départ. Cela est dû à un effet de proportion : il y a plus de projets de types 1 et 2 réunis que de types 3, 4, 5 et 6 réunis.

Ces premières simulations montrent que les firmes portent peu leurs préférences sur les projets de types 6, ce qui est finalement logique. Les projets de types 5 sont par contre relativement bien valorisés dans les portefeuilles mais nous avons vu que des progrès étaient possibles (indicateur autour de 1.1 contre 1.5 si tous les projets de type 5 étaient choisis). Il y a donc un enjeu à regarder quelles incitations publiques sont susceptibles d'augmenter la proportion des projets de types 5 et 6 choisis dans les portefeuilles des firmes.

Le comportement d'aversion pour le risque a un effet important sur les choix des firmes. Ce résultat est à retenir dans un contexte où la bourse prend de l'importance et où l'aversion pour le risque est en augmentation.

III - TYPES DE SIGNAUX

Nous présentons ici plus précisément les incitations publiques testées dans la simulation, incitations visant à limiter le choix des me-too dans les portefeuilles, et à rendre plus attractifs les produits innovants délaissés par l'industrie, ce qui est particulièrement important dans le cas des projets de type 6 (très innovants mais peu attractifs pour des entreprises privées).

a) Participation aux coûts de R&D pour les projets innovants

La première incitation publique testée prend la forme d'une participation aux coûts de R&D pour les projets très innovants (types 5&6). La puissance publique prend en charge un certain pourcentage des coûts. Les pourcentages testés sont : 5%, 10%, 15%, 20% des coûts de R&D. Les pouvoirs publics internalisent ainsi une partie du risque. Plusieurs modalités de cette incitation ont été envisagées :

Dans le premier cas, l'aide financière est conservée par les entreprises, quelque soit l'issue du projet. Nous testons une deuxième incitation où la participation publique est restituée en cas de succès commercial pour les projets dont la taille de marché est supérieure à 1500. En cas d'échec, la participation n'est pas restituée. Nous retesterons également l'impact d'une

participation publique visant uniquement les projets de type 6, ceux-ci étant les moins rentables. Il s'agirait d'une forme élargie des subventions accordées dans le cadre de la loi sur les maladies orphelines.

b) Tendance du signal actuel : signal prix

Quatre types de signaux prix ont été envisagés et testés :

1. Le premier fait l'hypothèse que les pouvoirs publics mettent en place une incitation forte à l'innovation par l'intermédiaire de l'annonce d'une prime de prix pour les projets très innovants sur le plan thérapeutique (types 5 et 6). Ceci traduit en parallèle une meilleure explicitation des souhaits publics et le signal s'accompagne donc d'une baisse d'incertitude pour ces projets (que nous mettons égale à zéro pour la simulation).

Les prix des projets des types 1 à 4 sont conservés tels quels. Les valeurs de l'augmentation de prix testées sont 10%, 30%, 50%, et 100% qui correspond à un doublement du prix, signal extrêmement fort. L'augmentation s'applique de façon répartie entre les deux composantes du prix (prix de classe et écart de prix avec le prix de classe), afin qu'il n'y ait pas d'impact sur la taille de marché, et que l'on puisse observer l'effet du prix seul sur les décisions des firmes.

2. Nous avons également testé le même signal, mais appliqué au type 6 uniquement. Cette mesure peut se justifier sous l'argument que pour les projets de type 5, les entreprises pharmaceutiques se rémunèrent sur la taille de marché et les pouvoirs publics ont moins intérêt à augmenter les prix. Ceci permet également de réduire les coûts pour la sécurité sociale. Cela fait partie de la logique actuelle de négociation des prix. Une augmentation forte des prix pour des produits qui visent des populations importantes nous semble peu réaliste dans le contexte actuel.

3. Nous testons également un signal de baisse des prix pour les projets peu innovants (types 1&2) : les pouvoirs publics expriment leur volonté de ne plus prendre en charge ce type de produits, ou alors à moindre coût pour l'assurance maladie. Les baisses testées sont : 10%, 25% et 50%, ce qui revient à diviser les prix par 2. Les baisses de 10% et 25% sont les plus réalistes.

4. Un dernier type de signal prix a été envisagé : il vise à établir un équilibre entre les augmentations de prix concédées pour les projets innovants sur le plan thérapeutique et les baisses de prix pour les projets moins rentables pour l'industrie. Les augmentations de prix sur les types 5 et 6 testées sont les mêmes que le signal précédent (10%, 30%, 50% et 100%). La baisse annoncée pour les projets de types 1 et 2 est calculée en tenant compte des proportions relatives des types (sans considération de taille de marché). Elles valent respectivement 1.7%, 5%, 8.3% et 16.7% pour des augmentations de 10%, 30%, 50% et 100% des prix des types 5 et 6. Ce calibrage vise à ce que l'impact sur la rentabilité espérée

des entreprises soit modeste et à obtenir une augmentation moins importante des coûts pour la sécurité sociale.

c) Prolongation du brevet pour les projets innovants

Une prolongation sélective de la durée du brevet pour les produits très innovants (types 5 et 6) a également été envisagée. Les prolongations testées sont de 1, 2 et 3 ans (pour une moyenne fixée à 11 ans).

Nous testons également l'impact de ce signal appliqué aux projets de type 6 uniquement : il s'agirait ainsi d'un signal type « maladies orphelines », mais élargi : la prolongation est accordée pour les projets dont la population cible est plus faible. Cette limitation nous paraît pertinente compte tenu de la controverse sur le brevet que nous avons soulevée précédemment et compte tenu du fait que les projets de type 5 sont par définition plus rentables de par l'importance de leur taille de marché qui permet de mieux rémunérer l'innovation.

d) Impact de l'incertitude sur la taille de marché et le prix

Nous avons constaté dans l'étude du modèle de génération de projets que la réduction de l'incertitude sur les variables prix et taille de marché avait un impact faible sur la rentabilité espérée et l'utilité espérée d'un projet. Nous avons voulu tester la robustesse de ce résultat dans le contexte de décision que nous avons modélisé.

Nous avons envisagé trois simulations pour tester la sensibilité des décisions à l'incertitude sur les variables prix et taille de marché. Sans toucher aux valeurs moyennes de ces variables, nous avons réduit l'incertitude associée à zéro de manière séparée puis simultanée.

Il s'agit bien sûr de « signaux » peu réalistes dans la mesure où une réduction d'incertitude s'accompagne d'un changement de valeur. Ces simulations nous permettront toutefois d'évaluer la sensibilité du choix de projet des firmes à ces formes d'incertitude.

e) Impact d'une meilleure information épidémiologique

Nous faisons l'hypothèse d'une sous-évaluation généralisée de la population cible des projets de type 6 (taille de marché entre 1 et 3000, le maximum étant égal à 9000). Dans ce contexte, il est intéressant d'étudier l'impact de la réalisation d'études épidémiologiques montrant une augmentation de la taille de la population cible (+250 ou +500, pour une moyenne de 1500). Remarquons que l'hypothèse d'une sous-évaluation pour les projets de type 5 est peu réaliste car, même s'il y a une erreur, les entreprises savent qu'il s'agit d'une population importante.

L'hypothèse sous-jacente est très certainement exagérée car certaines pathologies, même rares sont bien connues sur le plan épidémiologique de par le développement de ce type d'information aujourd'hui. Il nous semble cependant que cette hypothèse traduit un

comportement réaliste en incertitude radicale : dans l'impossibilité d'identifier la population cible d'une pathologie, les entreprises ont tendance à l'évaluer très faible. On peut penser qu'il s'agit d'un comportement propre à ceux qui effectuent l'évaluation et qui ne veulent pas proposer une évaluation surévaluée à leurs supérieurs.

f) Procédure accélérée pour les projets très innovants

Nous testons également l'impact sur les choix des firmes d'un système de procédure accélérée pour les projets les plus innovants (types 5&6). Ce système a existé sous cette forme aux USA, mais a été abandonnée pour une forme moins sélective : les produits ayant droit à la procédure de fast-track ne sont pas forcément des innovations majeures (exemple des Cox-2). Ce signal peut être envisagé dans le cadre de l'AMM européenne.

Les gains de temps testés pour cette procédure accélérée sont de 1 an et 1 an ½.

IV - ANALYSE DES RESULTATS

De même que précédemment, nous analysons les résultats pour des portefeuilles composés de 15 projets, parmi lesquels 10 sont choisis. Nous analyserons ensuite les différences qui peut y avoir avec des portefeuilles de petites tailles (8 projets parmi lesquels 5 sont choisis). La simulation du choix pour un portefeuille prend en compte les deux meilleurs portefeuilles. Nous préciserons les différences qu'il est susceptible d'y avoir lorsque les résultats sont analysés en prenant en compte uniquement le meilleur portefeuille ou les trois meilleurs portefeuilles.

Le tableau suivant donne les résultats des simulations pour les types 5&6. Un récapitulatif complet des résultats est donné en annexe 4.

Incitation publique		Aversion faible pour le risque		Aversion moyenne pour le risque		Aversion forte pour le risque	
		type 5	type 6	type 5	type 6	type 5	type 6
Aucune incitation		1.21	0.57	1.13	0.46	1.07	0.44
Participation aux coûts de R&D, sans restitution Types 5&6.	5%	1.25	0.60	1.16	0.49	1.13	0.53
	10%	1.28	0.66	1.18	0.54	1.18	0.60
	15%	1.31	0.70	1.25	0.61	1.25	0.66
	20%	1.36	0.79	1.28	0.69	1.28	0.80
Participation aux coûts de R&D, avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	1.24	0.60	1.16	0.49	1.12	0.53
	10%	1.28	0.66	1.18	0.54	1.18	0.60
	15%	1.29	0.69	1.25	0.56	1.25	0.66
	20%	1.35	0.77	1.28	0.68	1.28	0.79
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	1.21	0.66	1.13	0.55	1.07	0.61
	20%	1.20	0.80	1.12	0.71	1.06	0.81
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	1.23	0.61	1.15	0.50	1.10	0.48
	30%	1.33	0.69	1.23	0.57	1.20	0.53
	50%	1.36	0.78	1.24	0.64	1.23	0.58
	100%	1.41	0.90	1.29	0.73	1.26	0.66
Augmentation des prix pour le type 6	10%	1.21	0.61	1.13	0.50	1.07	0.48
	30%	1.21	0.70	1.13	0.57	1.07	0.54
	50%	1.21	0.78	1.13	0.65	1.06	0.63
	100%	1.20	0.89	1.12	0.72	1.06	0.69
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	1.34	0.70	1.25	0.59	1.17	0.58
	25%	1.46	1.01	1.37	0.91	1.32	0.86
	50%	1.54	1.29	1.53	1.28	1.52	1.26
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	1.28	0.63	1.18	0.50	1.13	0.49
	30%	1.36	0.80	1.26	0.66	1.23	0.63
	50%	1.43	0.92	1.29	0.77	1.27	0.70
	100%	1.51	1.09	1.39	0.96	1.36	0.87
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	1.24	0.60	1.17	0.47	1.12	0.46
	2 an	1.27	0.63	1.18	0.52	1.14	0.51
	3 an	1.28	0.68	1.18	0.53	1.17	0.51
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	1.21	0.60	1.13	0.48	1.07	0.48
	2 an	1.21	0.64	1.13	0.52	1.07	0.52
	3 an	1.21	0.68	1.13	0.54	1.07	0.53
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%		0.72		0.61		0.58
	2 ans & 30%		0.87		0.68		0.65
	3 ans & 10%		0.80		0.66		0.63
	3 ans & 30%		0.90		0.72		0.70
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	1.27	0.63	1.18	0.52	1.14	0.49
	1.5 an	1.28	0.66	1.18	0.52	1.17	0.51

Tableau 2 : Indicateur de résultat des types 5 et 6 pour les principales simulations d'impact de signaux publics sur les choix de R&D pharmaceutiques et pour trois valeurs du paramètre représentant l'aversion pour le risque du décideur

IV.1. Incertitude réduite

Nous analysons ici l'effet d'une réduction d'incertitude sur les prix et la taille de marché pour les projets très innovants. Nous constatons globalement un effet quasiment nul (<0.02 points dans tous les cas). Ceci confirme ce que nous avons anticipé dans l'analyse de sensibilité du modèle de génération de projets. Ces constats nous ont surpris, étant donnée l'importance que les entreprises pharmaceutiques attachent à ces incertitudes, comme nous avons pu le constater dans nos entretiens. C'est en particulier le cas de la variable prix qui est dans la ligne

de mire des entreprises pharmaceutiques car il s'agit d'un élément négociable auprès des pouvoirs publics, au contraire des données épidémiologiques qui demanderaient un travail de fond plus difficile à organiser.

Deux explications participent probablement à ce résultat :

- Notre modèle mathématique rend peu compte de l'aversion pour cette forme d'incertitude des entreprises pharmaceutiques. Le risque technique prend le dessus sur toute autre forme de risque. Le modèle est finalement peu sensible à une réduction des incertitudes sur les prix et tailles de marché, bien qu'elles puissent être importantes (30% et 60% au maximum).
- Les projets sont finalement très hétérogènes, et seule une modification de la valeur des variables stratégiques (prix, taille de marché, durée de brevet...) peut modifier le choix de façon significative. Nous en concluons que des signaux forts sont nécessaires pour modifier le choix des entreprises pharmaceutiques.

IV.2. Subvention d'une partie des coûts de R&D

Nous analysons ici l'impact que pourrait avoir sur la transformation des choix des firmes une participation publique aux coûts de R&D pour les projets très innovants (types 5&6).

Les graphes suivants présentent les résultats pour les types 5 et 6, pour trois valeurs de l'aversion pour le risque (faible, moyenne et forte). Les trois séries de résultats correspondent aux trois modalités de subvention envisagées : subvention des types 5&6 sans restitution ; subvention des types 5&6 avec restitution de la participation publique en cas de succès ; subvention du type 6 uniquement. Le premier point de chaque série correspond au choix des entreprises sans incitation publique. Les 4 points suivants correspondent respectivement à une participation de 5%, 10%, 15% et 20%. L'axe des ordonnées correspond à l'indicateur de résultat ($N_i/N_i/p_i$) que nous avons explicité en page 247.

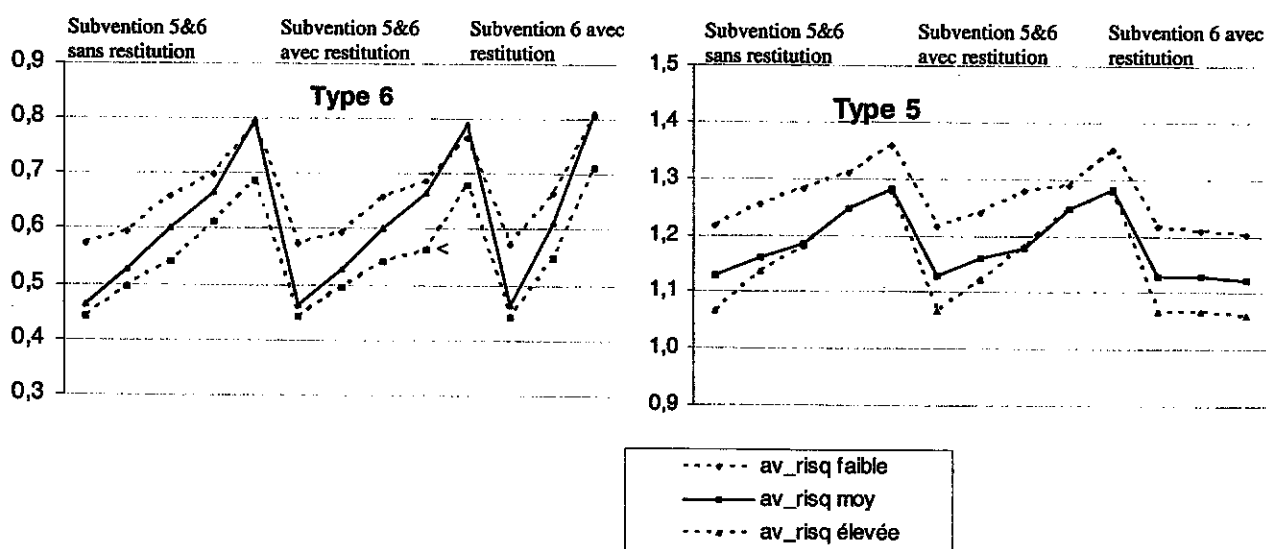


Figure 3 : Impact de subventions publiques sur le choix des projets innovants de l'industrie

On constate qu'une participation publique dans les coûts de R&D pharmaceutique a un impact important sur la transformation des choix des firmes. Les indicateurs de résultats des projets très innovants (types 5 et 6) augmentent de façon significative même pour des participations faibles (5% des coûts du projet). L'effet devient très important pour les fortes valeurs de l'aversion pour le risque, en particulier pour les projets de type 6, dont l'indicateur gagne 0.36 points en moyenne pour les plus fortes valeurs de l'aversion pour le risque et d'intensité du signal (participation à hauteur de 20%).

Pour le type 5, l'effet est significatif mais relativement plus modeste pour les faibles valeurs de l'aversion pour le risque (+ 0.15 en moyenne). L'effet devient plus significatif pour les fortes valeurs de l'aversion pour le risque (+ 0.21 en moyenne).

Quant au type 6, l'effet est très significatif quelque soit l'aversion pour le risque. L'indicateur gagne 0.22 points pour la plus faible valeur de l'aversion pour le risque et 0.36 pour la plus grande valeur de l'aversion pour le risque.

L'effet de cette incitation est donc plus important pour les projets de type 6 que pour les projets de type 5. Ceci peut s'expliquer par le fait que les projets de type 5 sont en bonne position dans les portefeuilles des firmes au départ (c'est à dire dans la simulation de choix sans incitation). Le signal a donc un impact plus faible que pour les projets de type 6 qui sont peu choisis sans aide publique. En revanche, dans la simulation sans seuil de choix d'office, on constate que l'effet est aussi important pour les projets de type 5 que les projets de type 6. Ceci est dû au fait dans la simulation « sans choix d'office », les projets sont au départ en bien moins bonne position dans les portefeuilles (indicateur à 0.8 et 0.9 pour les aversions faible et moyenne pour le risque)¹. L'effet du signal devient donc plus important et analogue à celui des projets de type 6.

Dans la simulation avec un taux d'actualisation de 5% au lieu de 9%, l'effet reste modeste pour les projets de type 5, sauf pour une très forte aversion pour le risque (0.0005). Ceci s'explique par le fait qu'un taux d'actualisation élevé augmente beaucoup la valeur des projets dont les ventes sont importantes, et donc le nombre de projets qui sont choisis d'office par l'entreprise quelque soit leur risque. Ceci confirme l'impact moindre de cette mesure sur les projets de type 5.

Nous faisons deux autres constats :

- L'impact de la participation publique augmente avec l'aversion pour le risque du décideur.
- Il y a très peu de différence entre les incitations avec et sans restitution de la participation publique. Ceci nous a paru surprenant au premier abord car nous pensions que les laboratoires pharmaceutiques préféreraient le mode sans restitution au mode avec restitution.

¹ Les résultats de la simulation « sans choix d'office » sont donnés en annexe 4.

Mais ces deux résultats traduisent finalement un comportement de choix qui nous semble réaliste : le rôle de la participation étatique, quelle qu'elle soit, est de diminuer le risque pour l'entreprise de dépenser à perte, c'est à dire pour un projet qui va échouer. Si le projet réussit, la participation est « noyée » dans la rentabilité globale du projet. Ceci s'explique mathématiquement, par la forme du calcul de l'espérance d'utilité d'un projet :

$$E(U(NPV)) = (1 - r_0)U(-I_0) + r_0U(-I_1 + R).$$

Le signal agit directement sur la valeur de I_0 . Il agit également sur I_1 , mais cette modification est atténuée par le fait que le calcul de l'utilité en cas de succès prenne également en compte les ventes du produit: une participation à 20% des coûts réduit l'espérance d'investissement des types 5 et 6 de 130 seulement en moyenne pour une espérance de rentabilité moyenne en cas de succès de 6700 pour le type 6 et 22500 pour le type 5. Les ventes sont positives et la concavité de la fonction d'utilité, c'est à dire l'aversion pour le risque du décideur, implique que la modification de I_0 aura un impact plus important que la modification de $I_1 + R$, et ce d'autant plus que la probabilité de succès est supérieure à la probabilité d'échec : $1 - r_0 > r_0$. Ce phénomène est de plus renforcé par la forme de la fonction d'utilité : la fonction exponentielle acquière une pente très importante pour les valeurs négatives de son argument. Elle doit donc avoir tendance à surestimer l'impact réel d'une telle politique publique.

Nous concluons que si les pouvoirs publics envisagent une participation aux coûts de développement des projets qu'ils jugent prometteurs pour eux, instaurer la restitution de la participation en cas de succès apparaît comme la solution à retenir, puisque son efficacité pour changer les choix des entreprises pharmaceutiques est à peu de choses près la même qu'un système sans restitution. Le coût pour la puissance publique est par ailleurs moins élevé.

Signalons que les laboratoires pharmaceutiques préféreraient certainement le mode sans restitution au mode avec restitution de la participation publique. Mais il s'agirait simplement d'un effet d'aubaine, sans impact réel sur la transformation des choix.

Par ailleurs, la mise en place d'une telle participation pour des projets potentiellement rentables en cas de succès nous paraît peu réaliste : les prises de participation étatiques dans le cas du médicament sont en général mises en place dans le cas de projets peu rentables, comme le montre le cas des maladies orphelines. Elles peuvent en effet paraître peu pertinentes du point de vue de la puissance publique qui considèrera que les projets de type 5 sont rentables intrinsèquement et ne justifient pas une aide publique. Ce raisonnement ne prend cependant pas en compte le fait que la valeur d'un projet pour une entreprise dépend non seulement de sa rentabilité espérée, mais aussi du risque qu'il représente pour l'entreprise. Compte tenu des outils de ce type mis en place aujourd'hui par les pouvoirs publics, nous aurions donc tendance à proposer une incitation de type participation qui ne concerne que les projets de type 6, qui sont les projets ayant par définition une taille de marché faible. Ce type contient les maladies orphelines. Nous avons effectué une simulation de l'impact d'une participation

publique sur les projets de type 6 uniquement : l'effet est le même que lorsque la participation concerne tous les projets très innovants (types 5 et 6), l'impact sur le type 5 étant nul, ce qui signifie qu'il n'y a pas de transfert du type 6 vers le type 5. Il se fait donc sur les autres types de projets. Cela peut paraître surprenant car l'augmentation de rentabilité des projets de type 6 pourrait les rendre plus rentables que certains projets de type 5 (à niveau de risque comparable), mais ceci s'explique par le fait que les projets de types 5 et 6 sont rares dans les portefeuilles de projets. Ils se rencontrent donc peu souvent au sein d'une même entreprise et se retrouvent rarement en concurrence pour les ressources internes. Ainsi, nous concluons que, de façon générale, des signaux ciblés sur des pathologies intrinsèquement peu rentables ne pénalisera pas le développement des autres projets innovants.

Cependant, comme nous l'avons vu au chapitre I, la littérature montre qu'une participation publique aux coûts de R&D a un effet incitatif faible car elle est peu importante au regard des coûts des projets. Or dans notre modèle nous observons un effet réel de la prise de participation publique sur la transformation des choix, et ce contrairement aux observations de la littérature dans le cas des maladies orphelines. Nous voyons deux raisons à cette divergence de résultat :

- Les maladies rares sont par définition peu ou non rentables, en dehors de l'aspect risque. Une participation publique dans les coûts de R&D peut donc s'avérer insuffisante pour pallier ce manque de rentabilité intrinsèque. Dans notre cas, si les projets de type 6 contiennent les maladies orphelines, ils contiennent aussi des médicaments dont la rentabilité peut être importante en cas de succès.
- Les prises de participation sont trop faibles dans le cas de la loi sur les maladies rares. Nous prévoyons dans le modèle des prises de participation importantes (jusqu'à 20%). Il faudrait pour les maladies rares des participations plus importantes pour rendre les projets rentables pour les entreprises.

Quant à l'espérance de rentabilité moyenne et au risque moyen des portefeuilles, ils sont peu impactés par des signaux de ce type. La probabilité moyenne de commercialiser au moins un projet ne change pas : ceci est lié au fait que les projets de type 1 et 2 restent dominants en nombre dans les portefeuilles. Dans le cas où il n'y a pas restitution de la participation publique, l'espérance de rentabilité augmente de 150 en moyenne (valeur de départ : 9280) et l'écart-type de 100 en moyenne. Ce signal a donc une influence réduite sur le risque moyen des portefeuilles. Son impact sur la rentabilité moyenne des portefeuilles est bien sûr positif, mais il est faible. Dans le cas de la participation publique avec restitution, le résultat est le même pour le risque du portefeuille, et encore inférieur sur la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles. Il s'agit donc d'un signal globalement positif pour les entreprises, dont le levier d'action n'est pas la rentabilité des projets mais le risque financier pris par l'entreprise. Tous les autres signaux agissent sur les cash-flows potentiels des projets.

IV.3. Effet d'une prolongation de la durée du brevet

Dans le cas où l'on propose une prolongation de la durée du brevet pour tous les projets dont l'apport thérapeutique est très important (types 5 et 6), on constate un effet réel mais plus modeste que précédemment sur la transformation des choix, en particulier pour les projets de type 5 pour lesquels l'effet est plus faible.

Les graphes suivants donnent les résultats de l'impact d'une prolongation du brevet sur la transformation du choix des firmes pour les types 5&6. Les deux séries de points correspondent aux deux signaux envisagés : prolongation du brevet pour les types 5&6 puis pour le type 6 uniquement. Le premier point de chaque série correspond au choix des entreprises sans incitation publique. Les trois points suivants représentent respectivement une prolongation du brevet de 1, 2 et 3 ans. L'axe des ordonnées représente toujours l'indicateur de résultat $N_i/N_i/p_i$.

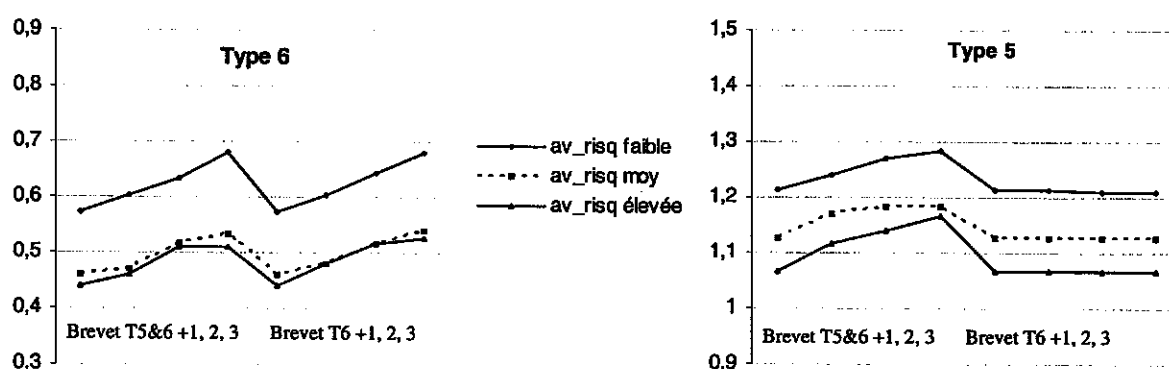


Figure 4 : Impact d'une prolongation du brevet pour les projets innovants (types 5 et 6) sur les choix des firmes

La progression de l'indicateur de résultat du type 5 pour l'incitation la plus forte (+3 ans de droit de brevet) oscille entre 0.05 et 0.1 pour les différentes valeurs de l'aversion pour le risque, ce qui est assez modeste. On constate un effet plus important du signal quand l'aversion pour le risque est plus élevée. Ceci s'explique par le mécanisme de choix d'office : l'incitation « brevet » transforme certains projets en blockbusters potentiels qui sont donc choisis indépendamment de leur niveau de risque : 60% des projets de types 5 dépassent le seuil de choix d'office pour une prolongation du brevet de 3 ans. Or, comme l'indicateur de résultat du type 5 est plus bas pour les faibles valeurs de l'aversion pour le risque, l'écart entre avec et sans incitation publique est plus élevé.

L'effet de cette incitation sur le type 6 est un peu plus important que pour le type 5 pour les valeurs moyennes et faible de l'aversion pour le risque (indicateur de résultat à +0.09 et +0.11 respectivement). Il est par contre moins important pour l'aversion au risque la plus forte (+0.05 seulement, contre +0.1 pour le type 5). Ceci s'explique par le fait qu'un signal qui

exploite le brevet est capable de transformer des projets à potentiel fort (type 5) en véritables blockbusters. Les projets de type 6 ont quant à eux une taille de marché intrinsèquement trop faible pour qu'une prolongation de brevet les transforment en blockbusters potentiels : aucun d'entre eux ne dépasse le seuil de choix d'office pour une prolongation du brevet de 3 années supplémentaires. Ils restent donc toujours dépendants du risque qu'ils représentent pour l'entreprise.

Contrairement à ce qui se passe pour la participation aux coûts de R&D pour le type 6, le signal est d'autant moins efficace que l'aversion à l'égard du risque du décideur augmente. Ceci s'explique par le fait que le signal brevet agit sur le revenu alors qu'une participation aux coûts agit sur l'investissement dépensé à perte en cas d'échec. Reprenons le calcul de l'espérance d'utilité :

$$E(U(NPV)) = (1 - r_0) \cdot U(-I_0) + r_0 \cdot U(-I_1 + R)$$

La prolongation du brevet n'agit en effet ni sur la probabilité de succès du projet r_0 , ni l'investissement « perdu »² en cas d'échec mais uniquement sur R . Quand l'aversion pour le risque augmente, $U(-I_0)$ prend de l'importance dans le calcul de l'espérance d'utilité du portefeuille. L'aversion au risque prend le pas sur l'augmentation des ventes. L'effet devient finalement assez modeste pour les projets de type 6 quand l'aversion au risque est très forte.

Dans la simulation "sans choix d'office", nous avons la même tendance pour les projets de type 5 : l'impact du signal est moindre quand l'aversion pour le risque augmente. Nous constaterons dans l'analyse des incitations suivantes que globalement, l'augmentation de l'aversion du décideur pour le risque diminue l'impact des incitations publiques sur les projets dont la taille de marché est faible.

Une prolongation de 1 an impacte peu les décisions des firmes. Par contre, des prolongations de 2 et 3 ans transforment les choix et augmentent la proportion de types 5 et 6 choisis dans les portefeuilles de façon significative bien que modeste.

La probabilité moyenne de commercialiser au moins un projet du portefeuille n'est pas impactée par ce signal : les projets de types 1 et 2 restent dominants dans les portefeuilles et dans le choix final. Pour une augmentation de la durée du brevet de 3 années supplémentaires, la NPV moyenne des portefeuilles augmente de 1030 en moyenne, soit de 11%. Cette augmentation est due en partie à l'augmentation de la valeur de certains projets (les types 5 et 6) et en partie au fait que davantage de projets de types 5 sont choisis, leur rentabilité espérée étant bien supérieure à celle des types 1 et 2, bien qu'ils soient beaucoup plus risqués. L'augmentation correspondante de l'écart-type moyen est de 1330, ce qui reste raisonnable bien que supérieur à l'augmentation de valeur.

² L'investissement n'est en fait pas complètement perdu, car le développement d'un projet peut présenter un développement des compétences de l'entreprise, même en cas d'échec.

Ainsi, ce signal opère une augmentation significative de la rentabilité moyenne des portefeuilles, sans que le risque global soit fortement impacté. Nous en concluons que ce signal est positif pour les entreprises. En parallèle, bien qu'il retarde la pénétration des génériques, le coût de ce type de signal pour l'assurance maladie est réduit en comparaison d'une augmentation des prix qui elle prend effet dès le début de la commercialisation des produits.

Au constat que le choix sur les projets de type 5 étaient moins impactés par la prolongation du brevet, nous avons testé l'impact d'une prolongation de la durée du brevet sur les projets de type 6 uniquement. Les entreprises pharmaceutiques préféreraient bien sûr une prolongation pour les types 5 et 6 à la fois, mais il s'agirait là encore une fois d'un effet d'aubaine qui leur permettrait d'accroître leur rentabilité globale, l'impact sur la transformation des choix des firmes restant plus faible pour les projets attractifs (type 5).

La prolongation du brevet pour les projets de type 6 uniquement a le même effet sur ceux-ci que le signal précédent et ce quelque soit l'aversion pour le risque. On ne constate aucun impact sur le niveau de choix du type 5. Ceci signifie que le transfert se fait uniquement sur les autres types de projets, de la même façon que pour l'incitation par la participation aux coûts de R&D : les projets de types 5 et 6 se rencontrent peu au sein d'un même portefeuille et ne sont donc pas en concurrence pour les ressources internes des entreprises.

Quant à la rentabilité moyenne des portefeuilles, elle augmente de 180 en moyenne (valeur de départ : 9280) pour une prolongation de la durée du brevet de 3 années, ce qui est relativement faible. Ce résultat est logique puisqu'il s'agit de projets dont la taille de marché reste relativement faible.

Le fait que l'impact de cette incitation sur les choix des firmes soit modeste bien que significatif, nous a paru surprenant dans un premier temps. En effet, les entreprises pharmaceutiques sont très attachées au brevet sur leurs produits, comme en témoigne la lutte contre la pénétration des génériques et les nombreux efforts juridiques menés pour prolonger la durée d'un brevet qui arrive à expiration. Ce sont des acteurs majeurs dans les débats internationaux sur la propriété industrielle.

Mais la loi sur la propriété industrielle dans le cas du médicament est la même pour toutes les nouvelles entités chimiques ou biologiques, que le degré d'innovation soit mineur comme dans le cas des me-too ou très important. Maintenant que le brevet est un élément acquis de la protection de l'innovation, une prolongation, même de trois ans, n'est pas suffisante pour faire basculer le choix des firmes de façon spectaculaire, bien qu'elle corresponde à une augmentation de 27% ($\approx 3/11$) des ventes. Ainsi, si le brevet est un élément crucial pour assurer une rente aux entreprises, une prolongation de 3 ans de la durée du brevet a finalement un effet modeste bien que significatif sur le choix des firmes.

Nous avons envisagé une autre raison de l'effet modeste de l'incitation par le brevet par le fait que l'actualisation des revenus diminuait l'effet d'une prolongation du brevet. Nous avons donc effectué des simulations avec une valeur inférieure du taux d'escompte, égale à 0.05 (au lieu de 0.09). Si l'on analyse les résultats avec un taux d'actualisation de 0.05 et un seuil de choix d'office identique à celui calculé pour un taux à 0.09, on constate pourtant un effet moins important du signal brevet. Nous expliquons cela par le fait que diminuer le taux à 0.05 augmente également les revenus des autres types. Les projets de types 1 et 2 voient ainsi leur rentabilité augmenter et deviennent plus intéressants pour les entreprises, avec un niveau de risque technique qui reste faible.

En conclusion, comme nous notons un effet assez modeste pour les projets ayant une taille de marché importante (type 5), une incitation de type « brevet » semble peu pertinente pour ces projets. Ce résultat est intéressant car nous avons vu que le brevet est un compromis entre deux bénéfices contradictoires pour la société : l'accès à tous de la connaissance et l'incitation à l'innovation qui occulte cet accès mais permet l'investissement privé. Par contre, le signal nous paraît pertinent pour les projets de type 6 qui sont peu intéressants pour l'industrie. Le signal a un impact réel sur la transformation des choix, même si cet impact est modeste. Il pourrait être allié à un autre signal. Nous voyons deux avantages majeurs à cet outil : d'un côté, il nous paraît réaliste, d'un autre, son impact sur les coûts pour la sécurité sociale reste modeste, ce qui a son importance dans le contexte actuel de maîtrise des dépenses de santé.

IV.4. Signal prix

Les résultats des simulations pour les différents signaux basés sur les prix que nous avons évoqués sont représentés dans le graphe suivant.

Le graphe comprend 4 séries correspondant respectivement à : une augmentation des prix pour les types 5&6 uniquement, une réduction des prix pour les types 1&2 uniquement, une augmentation des prix pour le type 6 uniquement, une augmentation des prix pour 5&6 en parallèle d'une réduction pour les types 1&2. Rappelons que le premier point de chaque série (4 séries ici) correspond au choix des entreprises sans incitation publique. Les 4 points suivants des séries 1, 3 et 4 correspondent à une augmentation de prix de 10%, 30%, 50% et 100%. Les trois points suivants de la série 2 correspondent à une réduction de 10%, 25%, 50%. L'axe des ordonnées correspond à l'indicateur de résultat $N_i/N_t/p_i$.

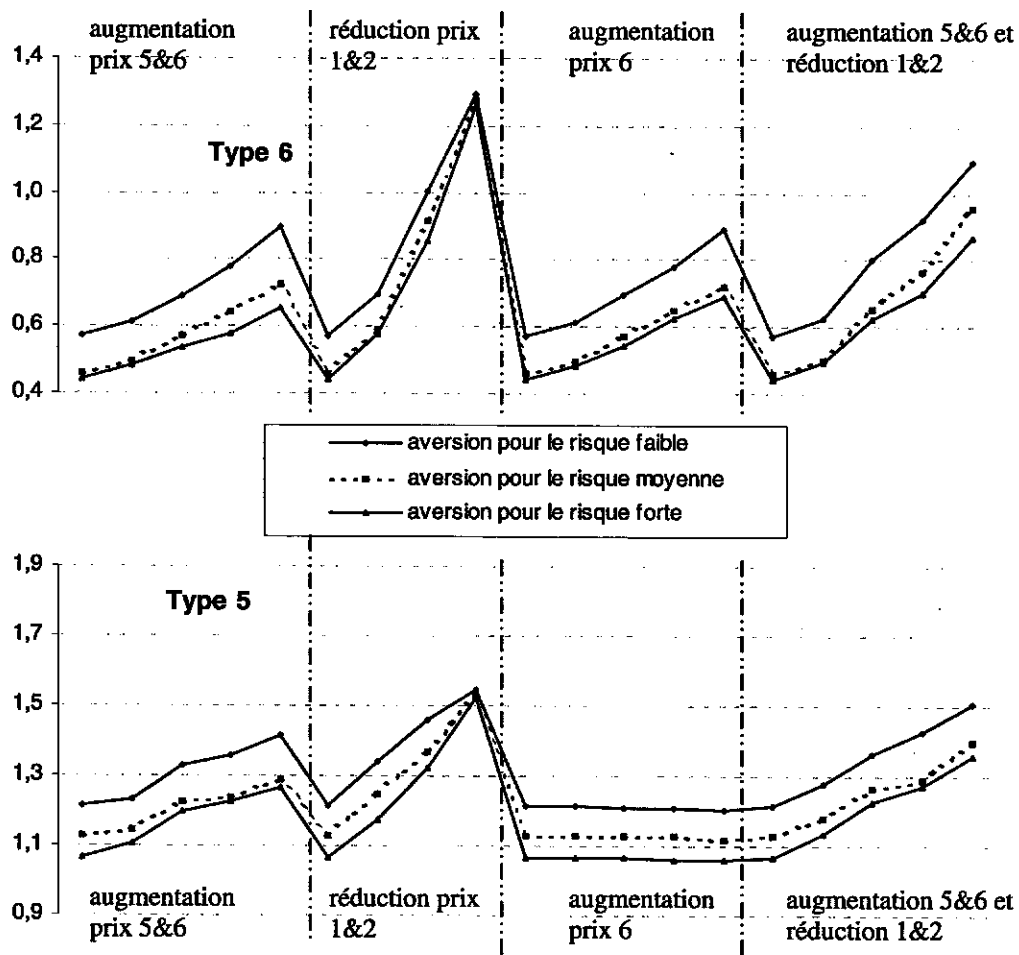


Figure 5 : Impact de 4 signaux prix sur les choix des firmes

- augmentation des prix pour les types 5 et 6 (10%, 30%, 50%, 100%)
- réduction des prix pour les types 1 et 2 (10%, 25%, 50%)
- augmentation des prix pour le type 6 seulement (10%, 30%, 50%, 100%)
- augmentation des prix pour les types 5&6 (10%, 30%, 50%, 100%) et réduction pour les types 1&2.

a) Augmentation des prix pour les projets de types 5 et 6

Analysons dans un premier temps le signal prix qui propose une augmentation de prix pour les projets de types 5 et 6 : les États choisissent d'exprimer leur volonté de valoriser fortement par les prix les projets très innovants sur le plan thérapeutique.

Une augmentation des prix pour les projets très innovants a un effet important sur la transformation des choix des firmes pour les types 5 et 6 et cela quelque soit l'aversion supposée pour le risque du décideur. L'effet est très modeste, voire quasi-nul pour une augmentation des prix de 10% seulement (indicateur de résultat à +0.04 pour le type 6 et +0.02 pour le type 5 en moyenne), mais devient tout à fait significatif pour les augmentations à partir de 30% (+0.11 en moyenne pour les types 5 et 6). Il est très important pour les augmentations plus fortes (+0.18 pour le type 6 et +0.14 pour le type 5 en moyenne pour une augmentation de prix de 50% ; +0.27 pour le type 6 et +0.19 pour le type 5 en moyenne pour

une augmentation de prix de 100%). Notons qu'une augmentation de 100% (les prix sont doublés) est peu réaliste, en particulier pour les projets de type 5 dont la taille de marché est importante et permet de rentabiliser l'investissement. Elle est envisageable pour les projets de type "maladies rares".

Quant aux projets de type 5, l'augmentation maximale de l'indicateur (hausse des prix de 100%) est de +0.18 en moyenne et varie peu en fonction de l'aversion pour le risque, même si nous constatons une tendance à un impact plus important quand l'aversion pour le risque augmente (+0.20).

Par contre, l'impact du signal sur le choix du type 6 varie négativement en fonction de l'aversion pour le risque : l'augmentation de l'indicateur est respectivement de +0.33, +0.27 et +0.22 pour les valeurs faible, moyenne et forte de l'aversion pour le risque. L'impact est donc très important quelque soit l'aversion pour le risque.

On observe ainsi les mêmes phénomènes que pour un signal basé sur le brevet : l'impact est plus important pour les projets de type 5 quand l'aversion pour le risque est plus grande du fait du phénomène de choix d'office des blockbusters : le signal prix transforme certains projets en blockbusters qui sont donc choisis indépendamment de leur risque et de l'aversion pour le risque du décideur. Le phénomène inverse se produit pour le type 6 pour lequel les projets sont trop "petits" pour être transformés en blockbusters potentiels. Le fait qu'ils soient particulièrement risqués empêche que l'augmentation de prix compense une aversion plus élevée pour le risque.

Au bilan, l'effet est du même ordre de grandeur pour les types 5 et 6 pour la plus forte valeur de l'aversion pour le risque, mais est significativement plus important pour le type 6 pour les autres valeurs de l'aversion pour le risque.

L'importance de l'effet traduit bien le fait que le prix est une variable stratégique forte pour les entreprises pharmaceutiques qui font souvent pression sur les pouvoirs publics pour qu'il soit plus élevé. L'effet est important quelque soit l'aversion pour le risque, ce qui montre une certaine robustesse du résultat.

Il est intéressant de regarder les résultats sans le mécanisme de choix d'office :

- Quand l'aversion pour le risque du décideur est faible, on constate un effet analogue pour le type 5 (+0.18 pour une augmentation de 100% et +0.12 pour 50%) et plus faible mais toujours important pour le type 6 (+0.24 contre 0.33 avec le mécanisme de choix d'office pour 100% et +0.16 contre +0.21 pour 50% d'augmentation).
- Cependant, l'intensité de la transformation des choix diminue avec l'aversion pour le risque. L'effet devient nul pour le type 5 pour les valeurs moyennes et fortes de l'aversion pour le risque, quelque soit l'augmentation du prix. Ainsi, l'impact fort du signal prix est lié à notre présupposé que les entreprises pharmaceutiques sont prêtes à développer des projets, même très risqués, s'ils s'avèrent être des blockbusters potentiels. Ceci signifie

que les projets non choisis dans la simulation sans choix d'office sont trop risqués pour qu'une augmentation de prix puisse faire basculer le choix. Ce résultat fragilise nos conclusions sur l'impact éventuel d'une augmentation des prix sur ce type de projets.

Quant aux projets de type 6, on constate toujours un effet significatif même si plus faible pour les valeurs moyenne et forte de l'aversion pour le risque. Pour une aversion moyenne pour le risque, l'indicateur augmente de +0.11 pour 100% d'augmentation de prix contre +0.27 dans la simulation avec choix d'office et de +0.10 contre +0.18 pour 50%. Pour une aversion forte pour le risque, l'indicateur augmente de +0.09 contre +0.22 pour 100% et de +0.07 contre +0.14 pour 50% d'augmentation de prix. Ainsi l'impact sur le type 6 reste significatif même s'il est plus faible. L'écart entre les simulations avec et sans choix d'office des blockbusters signifie qu'une augmentation des prix peut ainsi transformer des projets dont la taille de marché est peu importante en blockbusters potentiels.

On constate une faible modification de l'indicateur pour les autres types de projets. 70% du transfert se fait sur les types 1 et 2 et 30% sur les types 3 et 4, ce qui correspond à peu près aux répartitions relatives de ces types. Le transfert se fait donc, à proportion constante, de façon identique sur les types 1 à 4, mais dans les faits, davantage sur les projets me-too.

L'impact de ce signal sur la probabilité moyenne des portefeuilles de commercialiser au moins un projet est quasiment nul : elle perd 1 point seulement pour l'augmentation la plus forte (100%).

La NPV moyenne des portefeuilles augmente de façon très significative : elle augmente de 330, 1070, 1590 et 2860 (pour une base de 9280) pour des augmentations de 10%, 30%, 50% et 100% des prix respectivement. Ainsi, l'augmentation est importante dès une augmentation de 30% des prix des projets de types 5 et 6. L'impact sur l'écart-type est modéré, même s'il est supérieur à celui sur la rentabilité espérée (+2200 pour une augmentation de 50%).

C'est un signal qui est certainement positif pour les entreprises pharmaceutiques ainsi que sur le plan de la santé publique en dehors des considérations financières : davantage de produits innovants sont choisis. Mais cette incitation risque de peser sur les comptes de l'assurance maladie : il y a davantage de nouveaux marchés ouverts, sur lesquels les prix sont augmentés. D'autres incitations par le prix ont été envisagées pour pallier cette conséquence : restriction de l'augmentation aux projets dont la taille de marché est faible et pour lesquels l'incitation est plus justifiée ; réduction simultanée des prix des projets peu innovants. Nous allons maintenant les analyser.

b) Augmentation des prix pour les projets de type 6 uniquement

Analysons le signal qui propose une augmentation de prix ciblée sur les projets de type 6, c'est à dire les projets très innovants dont la taille de marché est peu importante. Nous avons vu que cette limitation se justifiait par le fait que les pouvoirs publics souhaiteraient soutenir

uniquement les projets peu rentables de part la taille du marché qu'ils visent. Une autre justification est que le signal a un impact plus faible pour les projets de type 5 que de type 6, résultat qui est renforcé par l'impact nul sur le type 5 dans la simulation sans choix d'office pour les valeurs moyennes et fortes de l'aversion pour le risque.

L'effet sur le type 6 de ce signal ciblé est important également et du même ordre de grandeur que le signal visant les projets de types 5 et 6. Si l'on regarde sur quels projets le choix s'est reporté, on constate que l'indicateur de résultat pour le type 5 est constant, ce qui signifie que le transfert du choix se fait sur les autres types de projets. Si nous avions eu un transfert du type 6 vers le type 5, nous aurions pu dire que globalement le signal était inefficace, dans la mesure où le transfert se serait fait entre projets innovants. La raison de ce non-transfert est que les projets très innovants (de types 5 et 6) sont rares dans les portefeuilles de projets et se rencontrent et concurrencent rarement.

La NPV moyenne des portefeuilles augmente logiquement mais légèrement (en moyenne de +260 (pour une base de 9280) pour une augmentation de prix de 50% et de 430 pour 100%). L'écart-type augmente dans le même ordre de grandeur. Ainsi, l'impact pour les comptes de l'assurance maladie est moindre. C'est un signal positif du point de vue des entreprises ainsi que du point de vue des pouvoirs publics (amélioration de la santé publique et faible impact sur les comptes de l'assurance maladie).

c) Réduction des prix pour les projets peu innovants (types 1 et 2)

Nous analysons maintenant le signal qui propose une réduction des prix pour les types 1 et 2 seuls. Nous avons testé des réductions de 10%, 25% et 50%. Le tableau suivant donne la proportion des types 1 et 2 qui sont rentables en cas de succès dans quatre cas : sans réduction de prix, réduction de 10%, de 25% et de 100%.

	type 1	type2
sans réduction	75%	93%
prix -10%	66%	89%
prix -25%	44%	76%
prix -50%	8%	31%

Avec une réduction des prix de moitié, la plupart des projets de types 1 et 2 deviennent non rentables en cas de succès. Ceci explique l'effet énorme de cette politique sur la transformation du choix des firmes (Cf. Figure 5, page 264). Il s'agit bien sûr d'une politique extrême et irréaliste, et qui mettrait en jeu l'équilibre des portefeuilles en termes de rentabilité et de risque. Nous analyserons donc uniquement les résultats des réductions de 10% et 25%,

cette dernière restant importante, car plus de la moitié des projets de type 1 deviennent non rentables en cas de succès.

L'impact d'une réduction de 25% des prix sur les produits peu innovants est plus important qu'un doublement des prix pour les types 5 et 6. L'impact d'une réduction de 10% est significatif et du même ordre de grandeur qu'une augmentation de 30% des prix pour les types 5 et 6.

On observe par ailleurs une diminution très importante de la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles, dès une réduction de prix de 10%. Sans réduction de prix, cette moyenne vaut 9280 et elle diminue de 1080 et 2570 pour des réductions de prix de 10% et 25% respectivement. Par ailleurs le risque global des portefeuilles augmente parce qu'un plus grand nombre de projets de types 1&2 deviennent non rentables. Pour une réduction de 25%, la probabilité de commercialiser au moins une molécule passe de 82% à 79%, diminution qui reste faible, mais cet indicateur ne rend pas compte du fait que certains projets deviennent non rentables.

Nous voyons ainsi la précarité pour les entreprises que pourrait générer un signal de ce type. Une réduction des prix de 10% semble toutefois raisonnable dans notre modèle car le risque global des portefeuilles serait peu impacté, mais elle pénaliserait de façon importante la rentabilité espérée moyenne des firmes (baisse de 12% environ). Le risque de ce type de signal est de générer une perte de confiance des investisseurs qui diminueraient leurs investissements en R&D. Afin de pallier à cela, cette réduction des prix pourrait être alliée à une augmentation des prix pour les projets très innovants (type 5 et 6). C'est l'objet du paragraphe suivant.

d) Augmentation des prix des produits très innovants (types 5 et 6) en parallèle d'une réduction des prix des projets peu innovants (types 1 et 2)

Analysons maintenant les résultats du signal qui affiche parallèlement une réduction des prix pour les projets peu innovants et une prime de prix pour les projets très innovants. On constate un effet très important. Il est significatif même si modeste dès les valeurs faibles de l'augmentation (10%). L'effet est globalement plus important qu'un signal proposant une augmentation seule des prix pour les projets très innovants : pour une aversion au risque moyenne, l'indicateur de résultat du type 6 augmente de 0.5 points contre 0.27 pour une augmentation de 100% des prix des types 5 et 6 (avec la réduction correspondante : 16.7% des types 1 et 2) et de 0.31 contre 0.22 pour une augmentation de 50% (avec la réduction correspondante : 8.3%). Le nombre de projets atteignant le seuil de choix d'office des blockbusters reste le même que dans la simulation d'une augmentation seule des prix pour les types 5 et 6. Nous en concluons que la réduction des prix pour les types 1 et 2 opère une transformation plus importante des choix vers les projets plus innovants et cette conclusion est relativement fiable. L'analyse des résultats de cette simulation sans le mécanisme de

« choix d'office »³ la conforte : l'impact reste très important même s'il l'est moins que dans la simulation avec choix d'office⁴.

Le graphe suivant permet d'analyser les transferts de choix entre les différents types dans le cas d'une aversion moyenne à l'égard du risque :

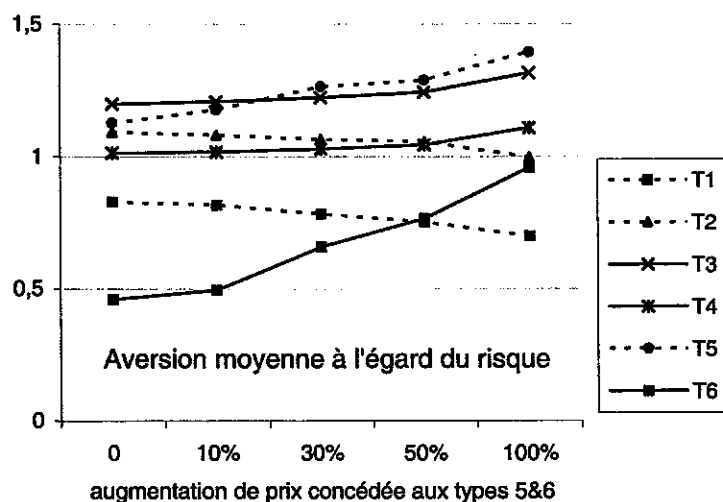


Figure 6 : Evolution des indicateurs de résultat des types 1 à 6 dans le cadre d'une réduction de prix pour les projets me-too simultanément à une augmentation de prix des projets innovants

On constate une diminution forte de l'indicateur de résultat des projets de type 1 et 2, bien qu'ils soient bien plus nombreux que les projets de types 5 et 6. Ceci est dû au fait que, d'une part la proportion des projets de types 5 et 6 choisis devient grande et, d'autre part, les projets de types 3 et 4 sont davantage choisis en moyenne du fait de la réduction des prix des types 1 et 2 (rappelons qu'ils étaient négativement impactés dans la simulation sans réduction de prix).

La réduction de prix imposée aux projets de types 1 et 2 les rend finalement trop peu rentables pour compenser le fait qu'ils soient bien moins risqués que les autres projets, en particulier que les projets très innovants (types 5 et 6). Le tableau suivant donne la proportion des types 1 et 2 qui sont rentables en cas de succès dans trois cas : sans réduction, réduction de 8.3% et réduction de 16.7%.

³ Voir annexe 4.

⁴ Pour une aversion moyenne pour le risque : augmentation de l'indicateur du type 6 de 0.39 contre 0.5 pour une augmentation de 100% et de 0.21 contre 0.31 pour une augmentation de 50%; augmentation de l'indicateur du type 5 de 0.26 contre 0.16 pour une augmentation de 100%.

	type 1	type2
sans réduction	75%	93%
réduction de 8.3%	69%	90%
réduction de 16.7%	57%	85%

Tableau 3: Proportion des projets de types 1 et 2 rentables en cas de succès technique avec et sans réduction des prix

Ceci explique pourquoi le transfert se fait principalement sur les projets de type 1 : 43% d'entre eux deviennent non rentables en cas de succès. Ils sont donc systématiquement éliminés du choix. Il en va de même de 15% des projets de type 2.

Quant à la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles, on constate qu'elle augmente quelque soit l'intensité du signal : elle augmente respectivement de 200, 1000 et 1400 environ (pour une base de 9280) pour des augmentations de prix de 10%, 50% et 100%, avec les réductions de prix associées. Par ailleurs, la probabilité de commercialiser au moins un projet diminue peu (elle passe de 83% à 80% pour l'augmentation maximum). Par contre, l'écart-type moyen des portefeuilles augmente de façon bien plus importante que la rentabilité espérée moyenne : elle augmente de 2400 et 4200 environ pour des augmentations de 50% et 100%.

Ainsi, ce type de signal serait positif pour les entreprises car la rentabilité espérée moyenne reste la même, mais il les incite à prendre davantage de risques et à choisir les projets les plus innovants. Le signal est donc positif du point de la santé car davantage de projets innovants seraient développés dans les portefeuilles des firmes. Il est par contre difficile d'anticiper l'impact potentiel d'une telle mesure sur les comptes de l'assurance maladie dans notre modèle : la réduction des prix des produits peu innovants aurait un impact positif sur le bilan financier qui pourrait faire boule de neige avec les anciennes molécules alors tentées de réduire leurs prix, mais les nouveaux traitements engendreraient des coûts supplémentaires.

Un signal qui consisterait à afficher une augmentation de prix de 50% pour les projets les plus innovants avec en parallèle une réduction de prix pour les projets les moins innovants de l'ordre de 8% reste un signal fort. L'impact sur les comptes des systèmes d'assurance maladie reste incertain et les pouvoirs publics peuvent ne pas vouloir concéder une telle augmentation dans un contexte où elle cherche au contraire à maîtriser ses dépenses face à une industrie très rentable par ailleurs. Un compromis consisterait à jouer sur deux variables simultanément : la durée du brevet et le prix, dont l'augmentation serait alors modeste. Nous avons testé ce signal sur les projets les plus innovants et de faible taille de marché : les projets de types 6.

IV.5. Augmentation simultanée du prix et de la durée du brevet pour les projets de type 6

Nous analysons ici l'impact que pourrait avoir une augmentation simultanée de la durée du brevet et du prix pour les projets de type 6 (projets très innovants avec une population cible relativement faible). Le graphe suivant donne les résultats de la simulation. Comme sur les graphes précédents, le premier point correspond au choix sans incitation publique.

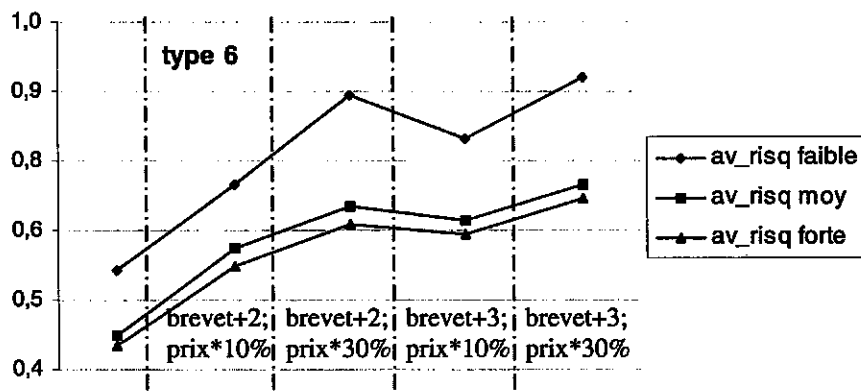


Figure 7 : Impact d'une augmentation simultanée du prix et de la durée du brevet pour les projets de type 6

L'impact sur les projets de type 6 est important pour tous les signaux, bien que les augmentations de prix testées soient raisonnables (30% au maximum) : pour l'incitation la plus forte (brevet augmenté de 3 ans et prix de 30%), l'indicateur de résultat augmente respectivement de +0.33, +0.26 et +0.26 pour une aversion pour le risque faible, moyenne et forte. L'impact reste très significatif pour une augmentation du brevet de 2 ans et une augmentation du prix de 10% : l'indicateur de résultat augmente de 0.15 points en moyenne. Ces résultats sont robustes : ils sont obtenus alors qu'aucun projet de type 6 ne dépasse le seuil de choix d'office pour aucune des incitations envisagées ici.

La rentabilité espérée moyenne des portefeuilles augmente d'environ 430 points (pour une valeur de départ de 9280). L'impact sur l'écart type moyen est modéré (480) et l'impact sur la probabilité de commercialiser au moins un projet n'est pas impactée par ce type de mesure. Le risque global des portefeuilles est ainsi peu impacté.

Ce type de mesure semble être positif pour les deux parties sur plusieurs points : la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles des firmes augmente, tout en conservant un niveau de risque relativement stable ; du point de vue de la santé publique, les choix se déplacent davantage et de façon très significative vers les projets les plus innovants ; le croisement d'une action sur la durée du brevet et d'une action modérée sur les prix nous permet de supposer que l'impact sur les comptes des systèmes d'assurance maladie sera modéré, bien que le modèle ne permette pas d'évaluer cette dimension.

IV.6. Meilleure évaluation de la taille de marché

Rappelons que nous faisons dans la simulation de ce signal l'hypothèse forte que, pour tous les projets de type 6 (dont la population cible est faible par définition), les laboratoires pharmaceutiques effectuent une sous-évaluation de cette population cible. Nous envisageons que les pouvoirs publics ont mis en place un système d'information qui permet de mieux évaluer la taille de marché des maladies dont la prévalence est faible (cela comprend les maladies rares). Nous avons simulé deux scénarios : cette sous-évaluation est de 250 ou elle est de 500 (pour une moyenne de 1500 pour le type 6). Comme nous l'avons déjà dit, nous ne simulons pas un scénario réaliste ici, car certaines pathologies, même rares, disposent d'évaluations épidémiologiques de qualité.

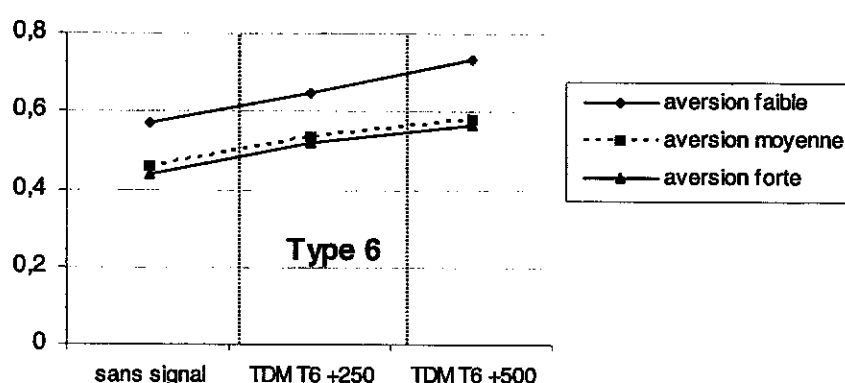


Figure 8 : impact d'une meilleure évaluation de la taille de marché pour les maladies à faible prévalence

Une réévaluation supérieure de 250 unités à la taille de marché initiale modifie peu le choix des firmes : l'indicateur de résultat du type 6 augmente respectivement de +0.08, +0.07 et +0.06 pour une aversion faible, moyenne et forte. Pour une augmentation de la taille de marché de 500 unités, l'indicateur de résultat progresse de façon plus significative : +0.16, +0.12 et +0.12 pour une aversion faible, moyenne et forte respectivement.

Nous observons la même tendance que pour les signaux prix et brevet : l'impact du signal sur la transformation des choix est plus important quand l'aversion du décideur pour le risque diminue.

Dans la simulation sans choix d'office, l'impact de cette information est à peine inférieure (de 0.02 points au maximum), ce qui montre une certaine robustesse du résultat vis-à-vis de ce paramètre.

L'impact sur la rentabilité espérée moyenne des firmes est positif mais faible (+200 pour une valeur moyenne de 9280). Le risque global du portefeuille n'est pas impacté (écart-type et probabilité de commercialiser au moins une molécule peu impactés).

Nous concluons que l'effet de cette information n'est certes pas très important mais qu'il est probablement réel. Dans les cas où la population cible s'avère encore supérieure à l'ordre de grandeur que nous avons testé, l'impact peut s'avérer important. Ce type d'information peut être allié à un autre signal.

IV.7. Procédure accélérée pour les produits innovants

Nous testons ici l'impact sur les choix que pourrait avoir une accélération des procédures d'AMM pour les projets très innovants (types 5 et 6). La simulation a été faite pour deux valeurs du gain de temps : 1 an et 18 mois.

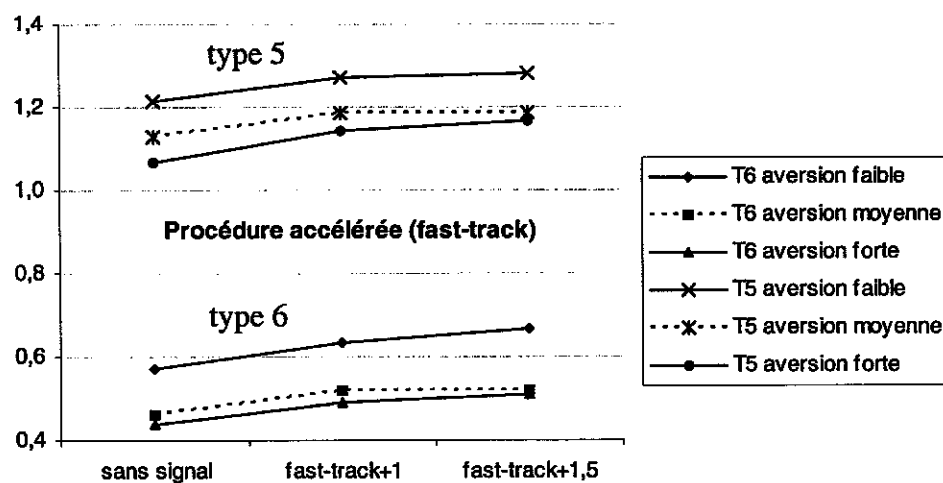


Figure 9 : Impact d'une procédure accélérée pour les produits très innovants sur les choix de portefeuille des firmes

On constate un effet certain même s'il reste modeste dans les deux cas, les résultats étant similaires pour les deux valeurs (transformation du choix à peine modifié pour 18 mois par rapport à 1 an). L'augmentation moyenne de l'indicateur pour les types 5 et 6 est de 0,07. L'impact est plus important pour le type 6 quand l'aversion pour le risque diminue. L'impact est plus important pour le type 5 quand l'aversion pour le risque augmente (encore une fois à cause du mécanisme de choix d'office). Dans la simulation sans choix d'office, l'effet devient quasiment nul pour le type 5, sauf pour la valeur la plus faible de l'aversion pour le risque : +0,05. L'effet sur le type 6 change peu (+0,05 en moyenne).

L'impact sur le risque global des portefeuilles est faible. Par contre l'impact sur la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles est important : pour un gain de temps d'une année dans la procédure d'homologation, la rentabilité espérée moyenne des portefeuilles gagne 740 points (pour une valeur moyenne de 9280) et 940 pour un gain de temps d'1 an ½. Ceci va dans le

sens de l'importance que les entreprises pharmaceutiques accordent aux procédures d'homologation.

Nous en concluons qu'une procédure accélérée pour les projets innovants a un impact relativement faible sur la transformation du choix de firmes, mais alliée à d'autres signaux (type prix ou brevet), elle peut participer à faire basculer les choix. Par ailleurs, les coûts pour l'assurance maladie de ce type de signal sont minimales, car seul compte le temps de commercialisation supplémentaire : c'est à dire 1 an ou 1 an ½.

V - ANALYSE DE SENSIBILITE

Une partie de l'analyse de sensibilité a été faite dans celle réalisée pour le modèle de génération de projets : sur le plan qualitatif, il y a peu d'impact probable sur les résultats que nous venons de décrire de paramètres tels que le nombre d'années de commercialisation, la probabilité de passage de phase préclinique en clinique, et les nombres 'nm' et 'np' de valeurs possibles des V.A. qui décrivent le prix et la taille de marché.

Nous avons analysé par ailleurs la sensibilité des résultats que nous avons donnés aux paramètres suivants :

- taille du portefeuille
- 'drMax', écart de risque maximum entre projets de types 1&2 et projets de types 5&6.
- taux d'actualisation r
- nombre de meilleurs portefeuilles retenus (1 ou 2 ou 3) pour l'analyse des résultats
- la répartition des types

Nous allons voir que les résultats restent qualitativement les mêmes.

- Taille du portefeuille

Les résultats que nous avons donnés sont basés sur des simulations de portefeuilles de 15 projets, parmi lesquels 10 sont choisis. Les mêmes simulations ont été effectuées sur des portefeuilles de 8 projets parmi lesquels 5 sont choisis (la simulation est faite sur 600 projets, ce qui fait 40 portefeuilles pour la simulation avec 15 projets par portefeuille et 75 portefeuilles pour la simulation avec 8 projets par portefeuille). Ces simulations sont faites sur les mêmes jeux de projets et sont donc complètement comparables.

Dans le cas où il n'y a pas signal public, les projets de types 5 et 6 ont une position légèrement meilleure dans les portefeuilles que dans la simulation comprenant des grands portefeuilles (+0.05 points en moyenne). Ceci signifie que les petites entreprises ont la nécessité de prendre davantage de risques et qu'il est difficilement viable pour eux de se reposer sur des projets peu innovants. Cependant, le modèle ne prend pas en compte le risque

qu'il y a pour l'entreprise de disparaître dans les cas où de nombreux projets échouent. Ce résultat est donc à relativiser.

Quant à l'impact des signaux publics sur la transformation des choix des firmes, il est sensiblement le même que dans la simulation avec des portefeuilles de 15 projets (détails des résultats en annexe 4 pour une aversion moyenne du décideur pour le risque). Nos résultats sont donc stables sur cet axe.

- 'drMax = 0.15'

Nous avons testé le cas où le risque intrinsèque maximum des projets de types 5 et 6 est de drMax=0.15 au lieu de 0.25 : les projets de types 5 et 6 sont donc moins risqués. Quant aux types 1 & 2, ils sont légèrement plus risqués (rappelons que leur risque intrinsèque est inversement lié à celui des types 5 et 6 afin de conserver les moyennes de probabilité de succès établies dans la littérature).

Les résultats montrent une efficacité plus importante des signaux (détails en annexe 4), ce qui est logique puisque l'écart de risque entre projets de types 1&2 et projets de types 5&6 se trouve réduit. Le risque est donc une barrière moins importante à la transformation du choix des firmes avec ce paramétrage.

Mais les résultats restent qualitativement les mêmes et nos conclusions sont conservées.

- Taux d'actualisation égale à 0.05 au lieu de 0.09

La modification du taux d'actualisation induit une modification des paramètres calibrés : coût de production unitaire, investissement en R&D et seuil de choix d'office. On constate un effet légèrement moins important des incitations publiques testées du fait que les projets de types 1&2 deviennent plus rentables (c'est un des effets de l'augmentation du taux d'actualisation). Mais les résultats restent qualitativement les mêmes (détails en annexe 4).

- Nombre de meilleurs portefeuilles retenus

Que l'on prenne en compte dans l'analyse des résultats le meilleur, le deux meilleurs, ou les trois meilleurs portefeuilles, les résultats restent qualitativement les mêmes (détails en annexe 4 pour une aversion moyenne pour le risque).

- Répartition des types

Nous avons testé deux autres répartitions des projets par types.

type	répartition 2	répartition 3
T1	25	25
T2	25	25
T3	20	15
T4	20	15
T5	5	10
T6	5	10

Les résultats restent qualitativement les mêmes.

Nous pouvons ainsi dire que nos conclusions sont stables par rapport aux principaux paramètres du modèle.

VI - LIMITES DU MODÈLE

Le modèle présente un certain nombre de limites.

a) Projets fictifs

Une limite importante de notre modèle est qu'il est basé sur des projets fictifs. Nous avons ainsi dû poser des hypothèses nombreuses sur les variables aléatoires qui génèrent les projets. La répartition des différents types est à discuter : y a-t-il autant de projets de types 1 que de projets de types 2 ? (Mais sur ce point, nous avons vu que les résultats étaient peu sensibles à la répartition retenue, bien que nous n'ayons testé que peu de possibilités).

La séparation en types nous a permis de définir des grandes tendances et de caractériser les projets, mais il reste qu'au sein d'un même type, les variables aléatoires qui définissent un projet balayent des possibles équiprobables : c'est le cas de la taille de marché, de l'intensité de la concurrence, du prix. Le modèle pourrait être amélioré par un travail de fond effectué à partir de projets réels qui permettrait de définir les critères de façon plus fine. Cependant, nous avons que l'accès à de telles informations est difficile de part la confidentialité qu'elles recouvrent.

Il serait par contre possible de mieux documenter la composition des portefeuilles en analysant les produits qui sont commercialisés par les firmes. Il s'agirait d'une évaluation ex-post mais qui permettrait d'affiner les ordres de grandeur.

b) Forme de la fonction d'utilité

Nous avons déjà souligné le défaut que présente la fonction d'utilité choisie : la forme exponentielle exacerbe l'aversion pour l'investissement à perte du décideur (rappelons que cette fonction devient très négative pour les valeurs négatives de la NPV, ce qui est le cas lorsqu'un projet échoue). Nous devons donc relativiser l'impact très important sur le choix des firmes qui a été simulé pour une participation publique aux coûts de R&D, incitation publique qui agit directement sur le montant investi "à perte" en cas d'échec. Les résultats semblent toutefois robustes, bien que surévalués, car l'impact reste positif et significatif même pour l'aversion pour le risque la plus faible, en particulier pour les projets de type 6.

Quant aux autres signaux, cette limite pourrait avoir tendance à sous-évaluer l'effet de l'incitation. Ils agissent en effet uniquement sur la NPV en cas de succès. L'exacerbation de l'aversion pour l'investissement à perte introduit une dévalorisation forte des projets de types

5 et 6 pour lesquels le risque d'échec est le plus élevé. Il est possible que dans ces conditions, l'impact des signaux publics testés soit sous-évalué. Mais ceci reste une hypothèse que nous n'avons pas testée.

Une amélioration possible du modèle consisterait à trouver une autre fonction d'utilité, qui, en plus des propriétés de croissance et de concavité, présenterait une aversion pour le risque constante ou bien décroissante avec la richesse.

c) Le critère stratégie n'est pas pris en compte

La modélisation ne prend pas en compte un paramètre pourtant central du processus de décision : la stratégie d'entreprise. Quel pourrait être son impact sur les résultats que nous avons obtenus ?

- la stratégie peut être dans certains cas un frein au changement, si par exemple le projet innovant ne se situe pas dans la stratégie de l'entreprise (ce qui peut se produire s'il est très innovant).
- Une meilleure explicitation de la part des pouvoirs publics peut cependant avoir un impact sur la définition des stratégies d'entreprise. Des signaux forts peuvent orienter le choix des décideurs vers des pistes de recherche plus innovantes, même si plus risquées, parce que la rente est assurée ensuite par les pouvoirs publics qui affichent une volonté de soutenir l'innovation.

d) Les différents types de me-too

Notre modèle présente deux types de me-too : le type 1 et le type 2 qui représentent les projets peu innovants sur le plan thérapeutique. Les politiques simulées visent à réduire le choix de ces projets dans les portefeuilles des firmes. La plupart sont basées sur une revalorisation des projets les plus innovants (brevet, participation aux coûts de R&D, fast-track, prix dans le cas d'une augmentation seule des prix des types 5&6). Mais nous avons également simulé des politiques de prix visant à réduire les prix des projets de types 1 et 2. Or nous avons au chapitre 6 distingué deux types de me-too :

- ceux qui sont liés au fait que les entreprises disposent des mêmes sources d'information (veille scientifique et concurrentielle, analyse de marché) et peuvent lancer de programmes de recherche en parallèle sur un même domaine thérapeutique. Nous avons vu que ce phénomène pouvait être positif du point de vue de la santé pour plusieurs raisons : il augmente les chances de découvrir un traitement efficace ; bien que basées sur la même connaissance de départ, les pistes de recherche explorées peuvent être différentes et complémentaires.

- ceux qui sont développés alors que la vague technologique qui leur correspond est saturée : il s'agit alors de molécules similaires à celles développées auparavant et qui exploitent les mêmes pistes technologiques.

Notre modèle ne distingue pas ces deux types de produits peu innovants sur le plan thérapeutique. Il serait judicieux qu'une politique de baisse de prix prenne en compte cette distinction et n'applique la baisse de prix qu'au deuxième type de me-too.

e) Le modèle est statique

Le modèle tel que nous l'avons conçu est statique. Une évolution possible du modèle est de prévoir un mode dynamique, qui permette de décrire la façon dont se transforment les choix en mode continu.

Un projet vit sur plusieurs années. Sa poursuite est remise en cause chaque année au moment de l'allocation des budgets. Il pourrait être intéressant de voir comment résistent les incitations publiques sur toute la durée du développement. Par ailleurs, en soit il est intéressant de modéliser le fait que de la connaissance est acquise sur les projets au fur et à mesure du développement. On peut réitérer le modèle sur plusieurs années, en faisant avancer les projets dans le temps. L'incertitude et les valeurs des paramètres évoluent dans le temps.

L'intérêt du modèle dynamique serait également de pouvoir simuler des jeux répétés avec apprentissage. Il permettrait ainsi de modéliser la transformation des choix de projets sur le long terme. On peut ainsi se poser la question du partage du choix entre les différents types en mode continu.

f) Contrainte budgétaire de la sécurité sociale non représentée

Notre modèle ne représente pas la contrainte budgétaire de la sécurité sociale. Un modèle parallèle, très simplifié, pourrait être greffé, permettant de déduire les coûts induits par tel type de médicament. Par exemple, une baisse du prix de produits me-too pourrait entraîner une baisse générale des prix d'une classe. Par contre, un produit innovant sur un marché où il n'y avait pas, jusqu'ici, de solution thérapeutique, entraîne un coût direct pour l'assurance maladie. La question de la faisabilité d'un tel modèle reste en suspend.

Cette limite du modèle est importante car l'équilibre des comptes de la sécurité sociale est un paramètre important des décisions publiques : même si les produits très innovants sont reçus favorablement par les différentes institutions étatiques concernées, leur niveau de prix peut rester controversé à cause de cette contrainte budgétaire. C'est pourquoi nous avons prévu, en parallèle d'une prime de prix pour les produits très innovants, une baisse des prix des produits peu innovants tels que les me-too. Notre modèle ne permet cependant pas de garantir un bon équilibre des comptes.

DISCUSSION ET CONCLUSION

En conclusion, notre modèle montre que certaines formes d'incitations publiques pourraient transformer les choix des firmes de façon à ce que les projets les plus innovants soient davantage sélectionnés lors du processus d'allocation des ressources.

Selon notre modèle, une participation aux coûts de R&D pour les produits les plus innovants constituerait une incitation à l'innovation : elle permettrait de réduire le risque financier pris par les firmes lorsqu'elles investissent dans des projets très risqués. Les projets les plus touchés par cette incitation sont ceux qui visent des pathologies à faible prévalence (type 6), et c'est par ailleurs sur ce type de projets que l'incitation semble la plus réaliste, car il n'est pas sûr que la puissance publique soit prête à participer au financement de projets dont la commercialisation serait rentable en cas de succès technique. Il s'agirait d'une sorte d'extension de la subvention accordée dans la loi sur les maladies orphelines à des pathologies délaissées par la recherche privée pour des raisons de faible solvabilité du marché et de risque élevé. Ce type de subvention pourrait être envisagé, comme dans le cas des maladies orphelines, par une institution européenne. Un autre résultat important est qu'un mode de participation avec restitution en cas de succès pour les projets dont la taille de marché est suffisante (seuil à fixer) transforme autant les choix qu'un mode de participation sans restitution. C'est donc ce dernier type d'incitation qui pourrait être envisagé pour inciter les firmes à porter davantage leurs choix sur les projets les plus innovants.

Une incitation par les prix aurait également un impact important sur les choix des firmes. Un signal prix basé sur une dévalorisation des produits peu innovants (baisse des prix pour les types 1&2) exprimerait le souhait de la puissance publique de ne plus financer au prix fort des innovations mineures, mais nous montrons qu'une telle politique, si elle est trop forte, pourrait mettre en jeu le risque et la rentabilité des portefeuilles des firmes, et donc leur capacité d'innovation. Par ailleurs, une telle politique générerait certainement une perte de confiance des investisseurs et pourrait donner suite à des désinvestissements dans le secteur. Une légère baisse de prix (10% dans notre modèle) paraît toutefois raisonnable et pourrait inciter les firmes à porter davantage leur choix sur les projets plus innovants, sans que cela mette en danger l'équilibre des portefeuilles. Une variable difficile à appréhender dans ce type de signal « négatif » est la réaction des investisseurs qui peuvent s'avérer réticents à investir dans un secteur où la rentabilité serait réduite (de 10% pour les projets les moins innovants).

Un signal basé sur une prime de prix pour les projets les plus innovants ferait basculer, dans notre modèle, le choix vers les projets les plus innovants, mais l'impact d'un tel signal sur les comptes des systèmes d'assurance maladie pourrait être important. Nous avons donc envisagé un signal qui proposerait à la fois une réduction des prix pour les projets les moins innovants et une augmentation pour les projets les plus innovants. La modification des choix vers les projets les plus innovants est importante. Du point de vue des firmes, la rentabilité des portefeuilles augmenterait alors de façon significative, et le risque moyen serait finalement

peu impacté. Ce signal inciterait donc les firmes à prendre davantage de risques, bien que l'équilibre du portefeuille ne soit pas mis en jeu. Les conséquences seraient également positives du point de vue de la santé publique car davantage de projets innovants seraient choisis. Il est difficile d'en évaluer l'impact sur les comptes de la sécurité sociale, mais ce double signal permettrait d'équilibrer globalement les dépenses de l'assurance maladie.

Une prolongation du brevet de 3 ans pour les produits les plus innovants opèrerait également une modification des choix vers les projets les plus innovants, bien que l'effet soit moindre que pour le signal précédent. L'effet resterait plus modeste pour les projets de type 5. Ainsi, étant donnée la controverse économique sur le brevet, une limitation de ce type de signal à des projets de type 6 semble être plus réaliste. Ce type de mesure doit être envisagé au niveau européen. Il pourrait être allié à d'autres signaux (prix, subvention entre autres).

Dans l'hypothèse d'une sous-évaluation généralisée des tailles de marché des projets visant des pathologies à faible prévalence (type 6), nous avons testé l'impact d'une réévaluation à la hausse de l'estimation de la prévalence de ces pathologies. L'impact sur les choix des firmes est modeste mais peut être soutenu par des signaux de type brevet, prix, et/ou subvention publique.

L'aversion supposée pour le risque du décideur modifie l'efficacité de l'incitation, dans le sens positif ou négatif selon que le signal vise les coûts de R&D en cas d'échec technique ou les ventes du projet et selon qu'il s'agisse de projets visant des pathologies de tailles de marchés importantes ou faibles. Une participation aux coûts de R&D aurait un effet plus important quand l'aversion pour le risque du décideur augmente car le montant des dépenses effectuées en cas d'échec serait réduit. Les autres incitations agissent sur les ventes du projet en cas de succès et, pour les projets de faible prévalence (type 6), leur impact serait moindre quand l'aversion pour le risque augmente. Quant aux projets à forte prévalence (type 5), ces mêmes incitations auraient un effet plus important quand l'aversion pour le risque augmente : ceci est dû au fait que ces signaux transformeraient certains d'entre eux en « blockbusters » potentiels qui seraient donc sélectionnés dans les portefeuilles quelque soit leur niveau de risque. Rappelons que nous avons fait l'hypothèse que les entreprises pharmaceutiques sont prêtes à prendre des risques importants quand le projet peut s'avérer être un « blockbuster » potentiel.

Un présupposé de l'analyse du modèle est qu'il y a un lien important entre apport thérapeutique et innovation technologique. Il s'agit d'un modèle simplifié qui confond innovation technologique et innovation thérapeutique. Nous avons vu que bien qu'il y ait un lien certain entre elles, certaines pistes de recherche peuvent ne pas aboutir dans un premier temps et présenter des résultats décevants, comme par exemple les premiers médicaments visant la maladie d'Alzheimer. Il peut pourtant s'agir de produits issus d'une phase de recherche produisant une connaissance nouvelle et susceptible de donner suite à une meilleure

connaissance de la pathologie ou des mécanismes d'action. Ainsi, un signal public doit prendre en compte cette dimension. Ceci signifie qu'il faudrait ajouter à un critère de type ASMR (cas de la France) un autre critère d'évaluation qui prenne en compte le degré d'innovation technologique que représente le produit.

Enfin, notre modèle ne s'intéresse qu'à un type de décision précis du processus de choix des firmes : le choix de portefeuilles de projets. Les incitations que nous avons envisagées pourraient également avoir un impact très en amont sur le choix des grands programmes de recherche dans les firmes, et ce d'autant plus qu'aujourd'hui les entreprises cherchent à s'aligner sur l'expression des priorités de santé publique affichées par la puissance publique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La particularité principale du médicament, en tant que bien conçu, développé et commercialisé par une industrie privée, est d'appartenir au secteur de la santé, bien à caractère socialisé dans de nombreux pays développés. La commercialisation est très régulée sur ce marché et la puissance publique y joue un rôle majeur : elle cherche d'une part à garantir à tous l'accès aux soins et aux nouveaux traitements, avec une contrainte budgétaire forte et d'autre part à développer l'innovation dans ce secteur, innovation qui, en plus d'avoir des conséquences économiques, a des conséquences en termes de santé publique. Ce chevauchement entre sphère publique et sphère privée dans le domaine du médicament génère depuis quelques temps un mécontentement réciproque, les pouvoirs publics cherchant à maîtriser les dépenses de santé tout en demandant davantage d'innovation aux firmes et les entreprises pharmaceutiques leur reprochant de ne pas avoir de politique de santé publique concernant le médicament et d'avoir opté pour des mesures comptables.

Nous avons dans cette thèse analysé les outils mobilisés par la puissance publique sur le marché du médicament. Nous avons montré qu'il y avait deux types d'outils :

- les outils dont l'objectif direct est l'incitation à l'innovation tels que le brevet, la recherche publique ou le crédit d'impôt recherche. Nous avons montré que ces domaines d'intervention étaient non spécifiques au domaine pharmaceutique, bien que le médicament présente certaines particularités : le droit à la l'exclusivité commerciale est prolongé dans le cas du médicament dans l'objectif de pallier la longueur du processus de développement qui raccourcit fortement la période d'exploitation réelle du produit ; la recherche médicale publique est une base de connaissance incontournable pour les entreprises pharmaceutiques. Cependant les outils d'incitations à l'innovation restent très généraux. Leurs objectifs sont macroéconomiques et visent de façon à peu près identique tous les secteurs industriels. Ils agissent par conséquent de façon non sélective sur le choix de projets des firmes pharmaceutiques : produits très ou peu innovants sont sur le même plan. Des incitations propres au domaine du médicament, telles que les loi sur les médicaments orphelins et les lois sur les médicaments pédiatriques, existent mais concernent des domaines thérapeutiques très spécifiques.
- les outils dont l'objectif direct est la régulation de la commercialisation. Les étapes du développement d'un médicament sont fortement réglementées : l'objectif est d'une part d'assurer la sécurité des personnes soumises à des essais biologiques et d'autre

part de disposer d'un mode d'évaluation du médicament qui permette de garantir non seulement son innocuité mais aussi son efficacité. Ces essais donnent lieu en cas de succès à une Autorisation de Mise sur le Marché. Ce processus est aujourd'hui en cours de standardisation internationale. Il représente une contrainte forte mais nécessaire sur le processus de développement et explique en partie sa durée et les coûts qu'il représente. Une fois l'AMM obtenue, la commercialisation du médicament dépend des modes de régulation des pays. Ces modes de régulation sont très hétérogènes bien qu'on observe toutefois en Europe une forme de convergence des prix. Ils ont pour objectif de garantir l'accès à tous aux soins et de gérer les coûts pour l'assurance maladie : ils définissent le mode de remboursement des médicaments nouveaux et régulent leur prix, que ce soit de façon directe (France) ou indirecte (Royaume-Uni). Si cette intervention publique est au départ un outil de régulation du marché, elle a cependant un impact indirect sur les choix de R&D des firmes. Le prix et le taux de remboursement sont des outils potentiellement puissants de valorisation de l'innovation.

En effet, en projetant sur leurs projets en développement les décisions prises ex-post sur des produits déjà commercialisés, les firmes pharmaceutiques cherchent à anticiper l'acceptabilité probable de leurs projets par les pouvoirs publics. Mais les politiques de santé publique concernant le médicament sont encore aujourd'hui relativement imprécises et parfois difficiles à anticiper par les firmes. La puissance publique demande aux firmes davantage de développer davantage de produits innovants et moins de produits « me-too » mais ceci s'exprime peu dans la fixation des prix et taux de remboursement des médicaments qui sont les moyens d'expression des préférences publiques aujourd'hui. Cependant un mouvement s'amorce : en France par exemple, le CEPS¹ affiche une volonté d'accorder des prix plus élevés aux produits représentant un véritable progrès thérapeutique. Mais les prix restent relativement bas en comparaison des autres pays européens. La difficulté de la plupart des pays à maîtriser les coûts des médicaments pour les systèmes d'assurance maladie rend ambiguë leur volonté de mieux valoriser l'innovation.

A ce premier diagnostic s'ajoute la constatation que les pouvoirs publics n'ont aucun droit de regard sur les décisions de R&D des firmes. Les étapes institutionnelles de régulation du marché n'ont lieu qu'une fois le médicament développé. Il y a au bilan peu d'incitations sélectives à l'innovation dans le domaine du médicament en dehors des maladies orphelines et des médicaments pédiatriques.

¹ Comité Economique des Produits de Santé

L'insatisfaction des pouvoirs publics à l'égard de la R&D pharmaceutique nous a conduit à nous poser la question des déterminants des choix de R&D des firmes pharmaceutiques. Leur objectif est de répondre au mieux aux exigences de leurs actionnaires. Cependant les métiers de la recherche sont dominants dans cette industrie et l'innovation technologique et thérapeutique représente également un objectif de ce type d'organisation.

La R&D pharmaceutique est particulièrement coûteuse et risquée en comparaison de la plupart des secteurs industriels. Comme dans l'industrie pétrolière, ce risque et ce coût sont accompagnés d'une rentabilité importante. Par ailleurs, cette industrie est soumise à une concurrence de plus en plus intense, de la part des génériques d'une part, et des autres concurrents d'autre part qui commercialisent des molécules concurrentes rapidement après la mise sur le marché de leur produit. De plus, la R&D pharmaceutique se trouve depuis quelques années dans une situation de transition technologique et de palier : les portefeuilles sont relativement pauvres. Tout ceci explique pourquoi la santé de l'industrie pharmaceutique est aujourd'hui jugée moins bonne : sa stabilité boursière est moindre même si elle est encore considérée comme une valeur refuge. Des études récentes montrent que cependant le potentiel d'innovation va s'accroître avec le développement des biotechnologies dont les connaissances s'opérationnalisent depuis récemment.

Le durcissement du contexte concurrentiel va exiger des entreprises une capacité d'innovation importante et il leur sera de plus en plus difficile de se reposer durablement sur la rentabilité de leurs anciens « blockbusters. » Le mécanisme est déjà en route, bien que les capacités d'innovation des firmes soient aujourd'hui peu importantes pour des raisons technologiques entre autres.

Mais cette limite technologique actuelle n'est pas la seule raison du mécontentement des pouvoirs publics à l'égard de la R&D. Il reste que leurs objectifs réciproques sont différents et il n'est pas sûr que le progrès technologique améliore l'entente entre les deux sphères. L'analyse du processus de décision dans les firmes pharmaceutiques nous permet de mieux comprendre l'existence de projets tels que les "me-too", qui ne sont pourtant pas ceux qui font la forte rentabilité de cette industrie.

Le mode d'organisation choisi massivement dans l'industrie pharmaceutique est celui de la gestion par équipe projet. Il est dû à la nécessité d'appréhender les projets sous tous leurs aspects : à la fois scientifiques et économiques (coûts et rentabilité), du fait du durcissement de la concurrence et de l'augmentation des exigences de visibilité des actionnaires des firmes, la majorité des laboratoires pharmaceutiques d'envergure internationale étant cotés en bourse. Les entreprises pharmaceutiques cherchent donc, comme dans les autres secteurs industriels où cela s'est révélé nécessaire (automobile par exemple), à mieux évaluer la valeur économique de leurs projets. Le poids des chercheurs (médecins, chimistes, pharmaciens) dans les décisions est donc amoindri dans l'objectif affiché d'assurer la pérennité de l'entreprise en améliorant l'adéquation entre potentiel de marché et potentiel scientifique.

Rappelons que la démarche pharmaceutique est éloignée d'une démarche de conception du type « design to cost » où le cahier des charges précise les critères économiques devant être intégrés au mode de conception choisi. De façon simplifiée, la valeur économique d'un projet pharmaceutique est une conséquence des résultats scientifiques démontrés et si des allers-retours sont possibles et même recherchés entre R&D et marketing, la marge de manœuvre reste limitée par la forme chimique ou biologique initiale qui ne peut être modifiée qu'à la marge dans sa forme chimique ou dans le choix des indications précises du projet.

Les décisions go/no go sur les projets sont éminemment multicritères. Nous avons identifié les différents critères utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour représenter les différents aspects de la valeur d'un projet :

- la valeur scientifique du projet (ratio efficacité/tolérance, cible thérapeutique, degré d'innovation). Elle est documentée au fur et à mesure du développement du projet (phase préclinique et phases cliniques I, II et III) et n'est finalement bien connue qu'à la fin des essais de phase III.
- le risque global du projet qui dépend non seulement de son niveau d'avancement dans le processus de R&D mais aussi de son risque propre. Il est évalué dans les entreprises sous la forme d'une probabilité de succès ou d'une probabilité de passage d'une phase à l'autre et est dépendant du degré d'innovation technologique du projet.
- Le potentiel de marché du projet. Il est déterminé par l'évaluation épidémiologique de la pathologie visée et par l'analyse de l'intensité de la concurrence sur ce même marché. Ces éléments s'enrichissent aujourd'hui d'une dimension prospective visant à évaluer une évolution éventuelle de la taille de marché ainsi les concurrents potentiels futurs qui développent en parallèle des produits dans les mêmes indications.
- Le prix du projet qui est négocié auprès d'instances étatiques (que ce soit de façon directe ou indirecte) dans la plupart des pays européens et auprès d'organismes d'assurance santé privés aux Etats-Unis. Cette négociation n'a lieu qu'une fois le médicament développé et, dans le cadre de l'évaluation des projets pendant le développement, les firmes doivent anticiper quel pourra être le résultat de cette négociation, autrement dit quelle sera la valeur que les instances publique ou privées concernées accordera au futur médicament.
- L'adéquation du projet avec la stratégie et les compétences scientifiques et marketing de l'entreprise.
- Les coûts de production, de R&D et de marketing, ces derniers représentant la part la plus importante : ils sont supérieurs aux coûts de R&D
- La durée du brevet dont la fiabilité est aujourd'hui moindre du fait de la part plus importante des médicaments issus de biotechnologies dans les portefeuilles des firmes, le droit à la propriété industrielle étant dans ce domaine moins facile à obtenir malgré

une orientation des législations récentes américaines et européennes qui leur est favorable.

Tous ces aspects d'un projet présentent une incertitude importante et c'est une des caractéristiques du processus de R&D pharmaceutique. Les incertitudes les plus fortes portent logiquement sur les projets les plus innovants : connaissance scientifique plus incertaine, évaluation du marché parfois moins fiable, évaluation du prix plus difficile faute de comparateurs et d'expression anticipée des préférences publiques.

Les décisions go/no go sont dominées par une logique de gestion de portefeuille où les projets sont en concurrence entre eux pour les ressources internes de l'entreprise. Il y a donc nécessité de faire un choix. Ce choix peut être simplifié et représenté par quatre critères essentiellement : risque et rentabilité globaux du portefeuille, orientations stratégiques de l'entreprise et compétences scientifiques et marketing.

La nécessité de l'équilibre du portefeuille en termes de risque induit la nécessité de projets me-too. L'enjeu est alors d'établir sous contrainte de ressources un juste équilibre entre des projets peu innovants mais de rentabilité potentielle modeste et des projet innovants dont le risque est plus élevé mais dont la rentabilité potentielle peut être élevée et représente des opportunités de développement de compétence dans l'entreprise et d'amélioration de son image auprès des médecins. Ce choix doit prendre en compte la pérennité de l'entreprise et assurer un flux de projets à tous les stades du développement.

Cette analyse nous a permis d'expliquer en partie quelles peuvent être les raisons de la médiocrité reprochée par les pouvoirs publics de l'output pharmaceutique : les projets peu innovants sont nécessaires pour assurer l'équilibre du portefeuille et parfois pour conserver les compétences scientifiques internes dans un domaine thérapeutique spécifique ; à rentabilité espérée équivalente, il y a un biais de sélection en faveur des projets les moins innovants car l'incertitude qui les entoure est moindre ; le risque d'un projet est un élément incontournable de la comparaison entre projets.

Nous en avons déduit les incitations publiques envisageables pour améliorer l'adéquation entre les objectifs des sphères publiques et privées :

- Une orientation des champs de la recherche publique biologique, médicale ou connexe. Le bien fondé de ce type de mesure constitue un sujet de recherche en soi : la question est de savoir si, dans un champ tel que celui de la santé publique, dont les conséquences sont à la fois économiques (développement de la capacité d'innovation des firmes) et sociales (davantage de traitements nouveaux), une certaine orientation de la recherche publique ne peut pas être justifiée alors que l'on considère aujourd'hui dans les pays européens que la liberté des chercheurs est une condition de leur capacité d'invention.

- La mise en place d'une place boursière du marché des licences dans le domaine du médicament. Là encore, la pertinence de ce mode d'organisation d'un marché aujourd'hui non organisé constitue un sujet de recherche en soi. La question est de savoir si ce mode d'échange, qui est non sélectif par rapport au caractère innovant des projets, pourrait quand même améliorer l'échange des projets les plus innovants et réduire les abandons dans ce secteur.
- L'instauration d'une veille scientifiques et concurrentielle effectuée par les pouvoirs publics sur la base des informations qui sont aujourd'hui à disposition des firmes (publications, études d'entreprises de conseils, colloques et sources informelles). Elle permettrait, du point de vue des pouvoirs publics, de réduire l'asymétrie d'information qui existe à leur désavantage et d'organiser les échanges avec les entreprises sur une base mieux informée.
- Des mesures de valorisation sélective de l'innovation en faveur des produits les plus innovants sur le plan thérapeutique. Nous avons montré en première partie de thèse que les institutions publiques peuvent utiliser des outils tels que le prix, le brevet, une participation aux coûts de développement pour réaliser cette valorisation. Mais il n'était pas évident à priori que l'impact de ces mesures sur les choix des firmes soit réel compte tenu des caractéristiques du processus de R&D.

Nous avons construit un modèle qui permet de représenter le choix des firmes. Ce modèle théorique nous a permis de tester l'impact éventuel d'incitations publiques du type prix, brevet ou participation aux coûts de développement sur le choix des firmes.

Nous avons montré que les actions publiques envisagées sont susceptibles de discriminer le choix des firmes à la défaveur des projets me-too et à la faveur des projets les plus innovants sur le plan thérapeutique et ce sans remettre en jeu la rentabilité espérée des entreprises et en modifiant finalement assez peu le risque global qu'elles encourent.

Une participation étatique aux coûts de R&D pour les projets les plus innovants peut avoir un impact important sur le choix de projets des firmes car elle permet de réduire le risque financier que prend l'entreprise, ce qui peut s'avérer pertinent dans un contexte d'appauvrissement global de portefeuilles, le risque constituant une barrière importante pour le développement des projets les plus innovants.

Nous montrons également que le prix est une variable d'action qui modifie de façon très significative le choix des firmes vers les projets les plus innovants. Une prime de prix pour les produits les plus innovants en simultané d'une réduction des prix des projets de type me-too opère une discrimination réelle entre projets peu et très innovants et est de plus une voie pour respecter à la fois la rentabilité moyenne des portefeuilles de projets et donc la capacité d'innovation des firmes pharmaceutiques et la contrainte budgétaire des systèmes d'assurance maladie, bien que l'analyse reste incomplète sur ce point.

Une prolongation de la durée du brevet pour les produits très innovants pourrait également inciter les entreprises à davantage porter leurs choix sur ces projets. Par ailleurs les coûts pour l'assurance maladie générés par un outil type "brevet" sont minimes en comparaison d'une action sur les prix. Nous avons montré que cet outil était plus judicieux pour les produits visant des pathologies à faible prévalence et pouvait être allié de façon bénéfique à un signal type prix.

Rappelons que nous avons analysé dans ce modèle l'impact d'incitations publiques sur les choix de portefeuille. Des incitations auraient probablement également un impact en amont du processus de décision sur le choix des programmes de recherche des firmes.

La plupart de ces signaux ne sont pertinents que s'ils sont réalisés au niveau international. L'Europe nous paraît être une entité envisageable, qui dispose déjà d'une instance dédiée au domaine du médicament, l'EMA. Les incitations ne pourraient être mises en place que s'il existe une évaluation de l'apport thérapeutique des nouveaux médicaments, évaluation qui pourrait se rapprocher d'un indicateur de type ASMR (Amélioration du Service Médical rendu) qui prendrait en compte l'intérêt de santé publique du médicament. L'idéal pour la prise en compte des signaux publics serait que cette évaluation soit faite au cours du développement du nouveau médicament afin que les entreprises puissent anticiper le plus tôt possible quelle pourra être l'acceptation de son produits par les pouvoirs publics. Si une étape du type de l'IND était instaurée en Europe, elle pourrait prévoir une évaluation de ce type. Bien entendu une limite importante est que le produit en cours de développement peut évoluer de façon très marquée et l'avis porté peut s'avérer relativement précaire. Mais certaines incertitudes pourraient être levées par ce type d'évaluation amont, notamment celle de l'intérêt que portent les pouvoirs publics à une indication thérapeutique donnée.

Une limite du modèle que nous n'avons pas soulevée jusqu'ici est qu'il ne représente pas le contexte organisationnel dans lequel a lieu le choix de portefeuille. Autrement dit, il n'est pas évident a priori que ce type de signaux soit entendu au sein des firmes si le processus de remontée de l'information n'est pas organisé pour.

Or nous avons montré dans l'analyse de l'organisation du processus de décision (équipe projet et portfolio management) que les firmes pharmaceutiques, à l'image de nombreuses autres industries, pratiquent une veille constante et précise sur leurs projets et ce sur tous les aspects du projets, qu'ils soient scientifiques ou économiques. Cette veille multicritère est symbolisée par un acteur central : le chef de projet. Les nouveaux modes de management ont conduit au développement de la prise en compte des critères de rentabilité et donc de prix. Ainsi, la nécessité de mieux évaluer la rentabilité des projets et leur risque pour l'entreprise laisse moins de place dans la décision aux chercheurs dont une des motivations majeures est justement l'innovation technologique et thérapeutique. Cependant nous avons vu que ces nouveaux modes d'organisation sont apparus par nécessité (capacité à répondre à un

environnement concurrentiel qui s'est durci et aux exigences de visibilité des actionnaires). Dans ce contexte, le chef de projet apparaît finalement comme un acteur relais au sein des firmes pour faire remonter d'éventuelles informations nouvelles sur les projets. Un mode d'organisation principalement basé sur les résultats scientifiques pourrait en fait constituer une limite de nature organisationnelle à la prise en compte des signaux publics dans les décisions bien que les chercheurs incarnent davantage la notion d'innovation. Parce que la prise de décision est aujourd'hui mieux éclairée dans les firmes, l'insertion des signaux publics au sein des critères de décision apparaît comme probable, l'information pouvant être relayée par le chef de projet ou la personne qu'il dédit à cette quête d'information.

Au début du développement d'un médicament, les informations sont très incertaines, et les entreprises se contentent de chiffres qui sont des ordres de grandeur pour guider leurs décisions. Elles estiment qu'il n'est pas nécessaire de dépenser des ressources supplémentaires pour affiner par exemple la taille du marché cible ou autre paramètre dont les données seraient disponibles. C'est à ce moment du processus de décision, où les informations sont encore floues, que l'expression des priorités de la puissance publique peut davantage influencer la décision, car il peut constituer un argument de valorisation du projet important en introduisant un élément d'objectivation supplémentaire, argument dont le chef de projet peut s'emparer. La recherche d'une connaissance plus objective des paramètres de la décision est opérationnalisée dans les firmes par des outils de gestion de portefeuille divers et variés. L'intérêt que pourrait représenter pour les firmes des incitations publiques (elles permettent d'éclairer certains aspects du projet, par exemple son prix) s'insère bien dans cette logique.

En dehors des limites évoquées dans les chapitres précédents, notre travail présente une autre limite importante : notre problématique s'appuie sur une vision binaire de deux acteurs dont les objectifs se confrontent, l'industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics. Or chacun d'entre eux est représenté par plusieurs acteurs ou institutions, dont les objectifs sont moins tranchés que ceux que nous avons décrits.

L'acteur « industrie pharmaceutique » doit en effet être partagé entre financiers, marketing et chercheurs, qui incarnent chacun une certaine logique sous-tendue dans les décisions de l'entreprise. Nous avons effectivement montré que le degré d'innovation (nouveau mécanisme d'action par exemple) et que les résultats techniques d'un projet étaient pris en compte dans les décisions. Par contre notre modèle s'est basé uniquement sur la logique des actionnaires avec une recherche de rentabilité dans un contexte risqué et concurrentiel. Ainsi la notion d'innovation est-elle certainement davantage représentée dans les décisions que ce que nous avons pu exprimer dans cette thèse. Mais c'est un équilibre difficile à appréhender du fait de la réticence des entreprises à divulguer ce type d'informations. Il est néanmoins relativement acquis que la plupart des décisions financières importantes sont prises au plus haut niveau de la hiérarchie. Par ailleurs, le poids éventuel des chercheurs dans les décisions des firmes ne

remet pas en cause les reproches faits par la puissance publique sur l'output de la R&D pharmaceutique, ce qui montre le poids certain de la sphère financière dans les décisions.

L'acteur « puissance publique » apparaît comme plus complexe. En premier lieu, les décisions politiques concernant le médicament ne peuvent être considérées comme relevant d'une instance unique car plusieurs types d'acteurs sont concernés : gouvernement, organisme d'assurance maladie, associations de consommateurs et médecins qui expriment le besoin thérapeutique et sont les experts du domaine.

En deuxième lieu, il n'y a pas une seule puissance publique mais plusieurs Etats investis chacun de ses préoccupations propres.

- La plupart des incitations que nous avons envisagées, en dehors de l'instauration d'une prime de prix, ne sont pertinentes qu'à un niveau international comme nous l'avons souligné, européen par exemple. La complexité de la prise de décision de ce type de structure est un frein organisationnel à la mise en place de ce type de mesure. Cependant, l'existence d'une loi européenne sur les maladies orphelines et sur les médicaments pédiatriques montrent qu'une action d'incitation d'envergure européenne est possible en agissant sur une prolongation sélective de la durée du brevet, et/ou un raccourcissement de la durée du processus d'homologation par l'EMA, ou bien encore en instaurant une participation d'une instance européenne aux coûts de R&D des projets les plus innovants.
- Quant à la prime de prix, c'est une incitation qui ne peut s'envisager qu'au niveau local, l'harmonisation des systèmes de prise en charge des médicaments étant bien loin d'être réalisée. Or le marché du médicament est international et une prime de prix locale ne peut suffire à faire basculer les choix de R&D des firmes. Quoiqu'il en soit, si la mesure sur les prix que nous avons évoquée dans la thèse était mise en œuvre en France, elles pourraient avoir un effet sur l'industrie pharmaceutique française, qui serait la plus concernée par ce type de mesure, la France représentant leur plus gros marché en Europe. Mais la France n'est aujourd'hui plus leader dans la découverte de médicaments nouveaux. C'est donc une limite importante de ce type de mesure et cela fragilise nos conclusions. Toutefois, nous pouvons raisonnablement penser que des effets de mimétisme sont possibles dans ce secteur et ce d'autant plus que ces effets sont à l'œuvre aujourd'hui : on constate en effet une convergence des prix en Europe.

Un des constats de cette thèse est que la nature des informations détenues par les firmes est une des limites importante à l'intervention publique dans ce domaine. Il apparaît difficile de concevoir aujourd'hui que des informations sur les échecs en cours de développement ou sur l'abandon de projets pour des raisons stratégiques ou financières puissent être communiquées. Une question théorique peut se poser : celle de la légitimité de ce droit à conserver ces informations dans un domaine qui touche directement à la santé des populations.

LISTE DES SIGLES ET TERMES SPÉCIFIQUES

AFFSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

block-buster : on appelle block-buster un médicament dont les ventes annuelles dépassent 1 milliard de dollar (chiffre donné habituellement)

CDER : Center for Drug Evaluation and Research, organe de la FDA dédié au médicament

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (France)

CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products

CRO : clinical research organization. Organisations qui proposent la sous-traitance de la gestion des essais cliniques

EMA : Agence européenne pour l'évaluation des produits médicaux

FDA : Food and drug administration (USA). Institution américaine chargée de gérer la sécurité alimentaire et des médicaments.

générique : un générique est un médicament qui a le même principe actif qu'un médicament déjà commercialisé et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

HMO : Health maintenance organization. Organisation privée américaine d'assurance maladie et de gestion des soins.

IND : Investigational new drug review process : processus d'autorisation par la FDA de poursuivre les essais cliniques chez l'homme.

INIST : Institut de l'Information Scientifique et Technique du CNRS

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale (France).

LEEM : Les Entreprises du Médicament. C'est le nouveau nom du SNIP : syndicat national de l'industrie pharmaceutique (France).

LIR : Laboratoires internationaux de recherche, association internationale de laboratoires pharmaceutiques

me-too : on appelle un "me-too" un médicament semblable sur le plan de l'efficacité et des effets secondaire à un médicament déjà commercialisé, alors que le principe actif est différent et donne droit à l'exclusivité commerciale que confère le brevet.

NEB : nouvelle entité biologique

NEC : nouvelle entité chimique

NHS : National Health Service (Royaume-Uni)

NICE : National institut for clinical excellence (Royaume-Uni)

NIH : national institute of health (USA). Instituts américains de recherche publique en santé.

ODA : Orphan drug act (USA)

ONDAM : objectif national des dépenses d'assurance maladie (France)

OTC : Over the counter : médicaments vendus sans ordonnance

PPRS : pharmaceutical price regulation scheme (Royaume-Uni)

princeps : on appelle princeps le médicament de marque le premier à avoir été commercialisé, par opposition au générique.

R&D : recherche et développement

SMO : Site management organization. Organisations qui proposent la sous-traitance du recrutement de patients pour les essais cliniques

BIBLIOGRAPHIE

- ACHILLADELIS, Basil & ANTONAKIS, Nicholas [2001]**
 “The dynamics of technological innovation : the case of the pharmaceutical industry”,
 Research Policy, vol.30, pp.535-588.
- ACHILLADELIS, Basil [1993]**
 “The dynamics of technological innovation : the sector of antibacterial medicines”,
 Research Policy, vol.22, pp.279-308.
- AFTALION F., PONCET P. & PORTRAIT R [1998]**
La théorie moderne du portefeuille, Que sais-je ?, PUF.
- AFTALION Florin, & VIALLET Claude [1977]**
Théorie du portefeuille. Paris, PUF.
- AKRICH M., CALLON M. & LATOUR B. [1988]**
 “A quoi tient le succès des innovations. Premier épisode : l’art de l’intéressement”,
 Annales des Mines, Gérer et comprendre n°11, juin 1988, pp.4-17.
- ANGELMAR & PINSON C. [1992]**
 “Zantac (A) and (B)”, *INSEAD case studies*.
- ARNO P.S., BONUK, K., & DAVIS, M. [1995]**
 “Rare diseases, drug development, and AIDS: the impact of the orphan drug act”, The
 Milbank Quarterly, Vol.73 n°2, pp.231-252.
- BAYART D., BONHOMME Y., MIDLER C. [2000]**
 “Management tools for R&D project portfolios in complex organizations : the case of an
 international pharmaceutical firm”, in: Benghozi PJ, Charue-Duboc F., Midler C. Editors:
 Innovation Based Competition & Design Systems Dynamics, Paris: L'Harmattan, pp. 135-
 158. ISBN: 2-7384-9524-5.
- BELCHER, Terry & NAIL, Lance [2000]**
 “Integration problems and turnaround strategies in a cross-border merger. A clinical
 examination of the Pharmacia-Upjohn merger”, International review of financial analysis,
 vol.9 n°2, pp.219-234
- BERNDT, Ernst R. [2000]**
 “International comparisons of pharmaceutical prices : what do we now and what does it
 mean ? ”, Journal of health economics, Editorial, vol.19, pp.283-287
- BERRY, Michel [1983]**
*Une technologie invisible ? L’impact des instruments de gestion sur l’évolution des
 systèmes humains*, Centre de recherche en gestion, Paris.
- BERTRAND JJ, DEBRE B, HURIET C, LEHN JM, LEMOINE B, LEVET JP & autres
 [1999/2000]** “Industrie pharmaceutique, de la mondialisation à l’éthique”, Géoeconomie,
 n°14 Hiver 1999/2000 pp.29-58.

- BIENZ-TADMOR, B., DICERBO, P.A., TADMOR G. & LASAGNA, L. [1992]**
 “Biopharmaceuticals and conventional drugs : clinical success rates”, *Bio/Technology*, vol.10 n°5, may 1992, pp.521-525.
- BLOOM, Nick, GRIFFITH Rachel & VAN REENEN, John [2002]**
 “Do R&D tax credits work? Evidence from a panel of countries 1979–1997”, *Journal of Public Economics*, vol.85 n°1, July 2002, pp.1-31.
- BODENHEIMER, Thomas [2000]**
 “Uneasy alliance : clinical investigators and the pharmaceutical industry”, the *New England Journal of Medicine*, vol.342 n°20, pp.1539-1544.
- BONNEMAIN, Henri & BONNEMAIN, Bruno [2002]**
 “Les relations entre l’industrie pharmaceutique et les pouvoirs publics en France au cours des deux derniers siècles : de la liberté à la liberté surveillée”, *Revue d’histoire de la pharmacie*, vol.L n°334, 2^{ème} trim 2002, pp.239-256.
- BUSSE, Reinhard & HOWORTH, Chris [1999]**
 “Cost containment in Germany : twenty years experience”, In *Ouvrage Collectif Health Care and Cost Containment in the European Union*, Edited by Elias Mossialos and Julian Le Grand, pp. 303-335.
- CARRANCE, Fabrice [1989]**
 “”, Thèse de Doctorat de l’École Polytechnique.
- CARROZ, Damien, TEXIER, Guillaume [1999]**
 “ Les nouveaux actionnaires sont-ils tyranniques ?”, débat Les Amis de l’Ecole de Paris.
- CASSIER, Maurice & FORAY, Dominique [1999]**
 « L’économie des consortia de haute technologie : étude de cas dans la recherche biomédicale », *Collection Les cahiers de l’innovation*, Programme CNRS : Les enjeux économiques de l’innovation. Cahier n°99059.
- CASSIER, Maurice [2000]**
 “Brevets et santé publique : un parallèle entre les brevets sur les gènes aujourd’hui et les brevets de médicaments au 19^{ème} siècle ”, *Collection les cahiers de l’innovation*, Programme CNRS : les enjeux économiques de l’innovation, Cahier n°00025-2000.
- CERNY, Keith [1996]**
 “Making local knowledge global. Case study”, *HBR*, may-june 1996, pp.22-26.
- CHAO L-W & DANZON P.M. [2000]**
 “Cross-national price differences for pharmaceuticals : how large and why ?”, *Journal of Health Economics*, 19, pp.159-195.
- CHARUE-DUBOC, Florence & MIDLER, Christophe [1999]**
 “Renewing research management in project oriented organizations : the case of a global vaccine firm”. *Programme CNRS : les enjeux économiques de l’innovation. Collection Les cahiers de l’innovation. Cahier n°99045-1999.*

CHARUE-DUBOC, Florence [1997]

“Maîtrise d’œuvre, maîtrise d’ouvrage et direction de projet”, *Gérer et Comprendre*, no 49, septembre 97, pp. 54-60.

COBBAUT R. [1997]

Théorie financière, Ed. Economica, 551p.

COCKBURN, Iain & HENDERSON, Rebecca [1994]

“Racing to invest ? The dynamic of competition in ethical drug discovery”, *Journal of economics & management strategy*, vol.3 n°3, fall 1994, pp.481-519.

COCKBURN, Iain M & HENDERSON, Rebecca M . [2001]

“Scale and scope in drug development : unpacking the advantages of size in pharmaceutical industry”, *Journal of Health economics*, vol.20, pp.1033-1057.

COHEN W.M., NELSON R.R. & WALSH J.P. [2002]

“Links and impacts : the influence of public research on industrial R&D”, *Management Science*, Vol. 48 n°1, pp.1-23.

COOPER R.G., EDGETT S.J. & KLEINSCHMIDT E.J. [1998]

Portfolio management for new products, Hamilton, McMaster University.

CORIAT, Benjamin & WEINSTEIN, Olivier [1995]

Les nouvelles théorie de l’entreprise, Le livre de poche.

CORNICK, Mickaël & DARDENNE, Philippe [2000]

“La décision d’investissement : une comparaison des pratiques aux Etats-Unis et en Europe”, *Revue française de gestion*, mars-avril-mai 2000, pp. 107-117.

CORREA, Carlos M. [2001]

“Patent law, TRIPS, and R&D incentives : a southern perspective”, *Commission on macroeconomics and health, working paper series*, n° WG2:12.

CORSTJENS M. [1991]

Marketing strategy in the pharmaceutical industry, Chapman and Hall.

Cour des comptes [1999]

Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale, septembre 2001.

Cour des comptes [2001]

Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale, septembre 2001.

CRAIG, Ann-Marie & MALEK, Mo [1995]

“Market structure and conduct in the pharmaceutical industry”, *Pharmacology & Therapeutics*, vol.66, jan 1995, pp.301-337.

CRAMPES C. [2000]

“La recherche et la protection des innovations dans le secteur pharmaceutique”, *Revue internationale de droit économique*, Num spécial, t.XIV, 1.

CRAMPES, Claude [1999]

« Idée et marché », Collection Les cahiers de l'innovation, Programme CNRS : Les enjeux économiques de l'innovation. Cahier n°99024.

CRISTOL, Danièle & PEIGNÉ, Jérôme [2000]

“Le nouveau régime de la maîtrise des dépenses pharmaceutiques”, *Droit social*, n°5, mai 2000.

CUTLER, David M & MCCLELLAN, Merk [2001]

“Is technological change in medicine worth it ?”, *Health Affairs*, vol.20 n°5, pp.11-29.

CUTLER, David M. [2000]

“Walking the tightrope on Medicare reform”, *Journal of economic perspectives*, vol.14 (2), spring 2000, pp. 21-44.

CYERT, Richard M. & MARCH, James, G. [1963]

A behavioral theory of the firm, Prentice-Hall, New Jersey, USA, 2nd Edition.

DALGALARRONDO, S. & URFALINO, P. [2000]

“Choix tragique, controverse et décision publique. Le cas du tirage au sort des malades du Sida. ”, *Revue française de sociologie*, Vol 41 no 1, pp. 119-157

DALGALARRONDO, Sébastien [2000]

“Une recherche négociée : la recherche thérapeutique VIH en France”, *Sociologie du travail*, vol.42, pp. 159-183.

DANZON, Patricia M & KIM, Jeong D [1998]

“International price comparisons for pharmaceuticals. Measurement and policy issues”, *Pharmacoeconomics*, vol.14 suppl 1, pp.115-128.

DANZON, Patricia M., CHAO, Li-Wei [2000]

“Cross-national price differences for pharmaceuticals : how large and why ?”, *Journal of Health Economics*, N19 (2000), pp. 159-195.

DAVIDOFF & al. [2001]

“Sponsorship, authorship, and accountability”, *The Lancet*, sept. 2001, Vol.358, pp.854-856. Commentaire publié par les éditeurs de plusieurs journaux dont JAMA, *Annals of internal medicine*, *Medical Journal of Australia*, *New England Journal of Medicine*, *Medline*...

DIMASI, J.A., HANSEN, R.W., GRABOWSKI, H.G. & LASAGNA, L. [1991]

“Cost of innovation in the pharmaceutical industry”, *Journal of Health Economics*, july 91, Vol. 10 (2), pp. 107-142.

DIMASI, J.A., HANSEN, R.W., GRABOWSKI, H.G. & LASAGNA, L. [1995]

“Research & development costs for new drugs by therapeutic category. A study of the US pharmaceutical industry”, *Pharmacoeconomics*, vol.7 n°2, pp.152-169.

DIMASI, Joseph A [1995]

“Success rates for new drugs entering clinical testing in the United States”, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol.58 n°1, july 1995, pp.1-14.

- DIMASI, Joseph A. & MANOCCHIA, Michael [1997]**
 "Initiatives to speed new drug development and regulatory review : the impact of FDA-sponsor conferences", *Drug information journal*, Vol.31, pp.771-788.
- DIMASI, Joseph A. [1995]**
 "Trends in drug development. Costs, times and risks", *Drug information journal*, Vol.29, pp.375-384.
- DIMASI, Joseph A. [2000]**
 "New drug innovation and pharmaceutical industry structure : trends in the output of pharmaceutical firms", *Drug information journal*, Vol.34, pp.1169-1194.
- DIMASI, Joseph A. [2001]**
 "Risks in new drug development : approval success rates for investigational drugs", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, May 2001, vol.69 n°5, pp.297-307.
- DIMASI, Joseph A. [2001]**
 "New drug development in the United States from 1963 to 1999", *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, May 2001, Vol 69 n°5, pp.286-296.
- DIMASI, Joseph A., SEIBRING Mark A. & LASAGNA, Louis [1994]**
 "New drug development in the United States from 1963 to 1992", *Clinical pharmacology & therapeutics*, vol.55 n°6, pp.609-622.
- DRANOVE, David [1998]**
 "Is there underinvestment in R&D about prevention ?", *Journal of Health Economics*, vol.17, pp.117-127.
- DREWS, Jürgen [1997]**
 "Strategic choices facing the PI : a case for innovation", *Drug Discovery Today*, vol.2 n°2, feb. 1997 pp. 72-78.
- DRUMMOND, Frans & all., [1993]**
 "Economic evaluation of pharmaceuticals : a European perspective", *Pharmacoeconomics*, vol.4 n°3, pp.173-186.
- DUMÉZ, H. & JEUNEMAITRE, A. [1997]**
 "Savoirs et décisions : réflexions sur le mimétisme stratégique", in *Des savoirs en action*, Charue-Duboc éd., pp.25-51. L'harmattan Paris.
- FATTORE, Giovanni [1999]**
 "Cost containment and Health Care Reforms in the British NHS ", In *Ouvrage Collectif Health Care and Cost Containment in the European Union*, Edited by Elias Mossialos and Julian Le Grand, pp. 733-781.
- GAMBARDELLA, A., ORSENIGO L. & PAMMOLLI F. [2000]**
Global Competitiveness in Pharmaceuticals. A European Perspective. November 2000. Report prepared for the directorate general enterprise of the European Commission.
- GITTINS, J.C. [1994]**
 "A planning procedure for new-product chemical research", *R&D management*, vol.4 n°3.

- GODET, Virginie & FERRAND-NAGEL, Sabine [2002]**
 "Medicines in Europe : Scientific convergence and political divergences", Pharmaceuticals Policy and Law, IOS Press, 2002, 5, PP. 107-123.
- GRABOWSKI, H.G & VERNON, J.M. [1994]**
 "Returns to R&D ion new drug introduction in the 80s", Journal of Health Economics, vol.13, pp.383-406.
- GRABOWSKI, Henri & VERNON, John [1990]**
 "A new look at the return and risks to pharmaceutical R&D", Management science, vol.36 n°7, jul 1990, pp.804-821.
- GRABOWSKI, Henri & VERNON, John [1996]**
 "Longer patents for increased generic competition in the US : the Waxman-Hatch Act after one decade", Pharmacoeconomics, vol.10 suppl.2, pp.110-123.
- GRABOWSKI, Henri G. & VERNON, John M.[1992]**
 "Brand loyalty, entry and price competition in the pharmaceuticals after the 1984 Drug Act", Journal of Law and Economics, Vol.35, pp.331-350.
- GRABOWSKI, Henry [1997]**
 "The effect of pharmacoeconomics on company research and development decisions", Pharmacoeconomics, may1997, vol. 11 n°5, pp.389-387.
- GRABOWSKY, H.G. & VERNON, J.M. [1983]**
 "The regulation of pharmaceuticals", American Enterprise Institute for Public Policy Research 1983.
- GRAVES, S.B. & LANGOWITZ N.S. [1993]**
 "Innovative productivity and returns to scale in the pharmaceutical industry", Strategic management journal, Vol 14, pp. 593-605.
- GUELLEC, Dominique & KABLA, Isabelle [1994]**
 "Le brevet : un instrument d'appropriation des innovations technologiques", Economie et Statistique, vol.5/6, n° 275-276, pp.83-94.
- GUERRIEN, Bernard [1996]**
L'économie néo-classique, La découverte, Repères, Paris.
- GUILLAUME, Henri [1998]**
 Rapport de mission sur la technologie et l'innovation.
www.finances.gouv.fr/innovation/guillaume
- HALL, Bronwyn & VAN REENEN, John [2000]**
 "How effective are fiscal incentives for R&D? A review of the evidence", Research Policy, vol.29 n°4-5, April 2000, pp.449-469.
- HALLIDAY, Richard G. & WALKER, SR [1999]**
 "Looking for changes in the world's pharmaceutical industry", International Journal of Pharmaceutical medicine, Vol.13, pp.173-184.

HALLIDAY, Richard G. [1996]

“Success in pharmaceutical R&D : the different strategies of western and japanese companies”, *Drug information journal*, vol.30, pp.821-838.

HENDERSON, Rebecca & COCKBURN, Iain [1996]

“Scale, scope and spillovers : the determinants of research productivity in drug discovery”, *RAND journal of economics*, vol.27 n°1, spring 1996 pp.32-59.

HUDSON, John [2000]

“Generic take-up in the pharmaceutical market following patent expiry. A multi-country study”, *International review of law and economics*, vol.20, pp.205-221.

IBM Business Consulting Services [2003]

Pharma 2010 – The threshold of Innovation. Accessible sur Internet :
www-1.ibm.com/services/strategy/e_strategy/pharma_20102.html

JEUNEMAITRE, Alain [1990]

“A propos de la notion de marché et de prix du médicament”, *Science sociales et santé*, Vol. VIII no 1, mars 1990, pp. 73-81.

JUÈS, Jean-Paul [1998]

L'industrie pharmaceutique, Que sais-je ? Edition PUF.

KONDO, Masayuki [1999]

“R&D dynamics of creating patents in the Japanese industry”, *Research Policy*, Vol. 28, pp. 587-600.

KUEMMERLE, Walter [1998]

“Optimal scale for research & development in foreign environments – an investigation into size and performance of research and development laboratories abroad”, *Research Policy*, vol.27, pp.111-126.

LANJOUW, Jean O. [2001]

“A proposal to use patent law to lower drug prices in developing countries”, *Commission on macroeconomics and health, working paper series*, n° WG2:11.

LECOMTE, T. & PARIS, V. [1998]

“Le contrôle des dépenses en médicament en Allemagne, en France et au Royaume-Uni”, *Economie et statistiques*, 312-312, février-mars 1998, pp. 109-124.

LEMOINE, Bernard [1999/2000]

“Panorama de l'industrie pharmaceutique mondiale” *In* : *Industrie pharmaceutique, de la mondialisation à l'éthique*, *Géoeconomie* N°14 Hiver 1999/2000, pp.29-58.

LEYDEN, Dennis Patrick & LINK, Albert N [1993]

“Tax policies affecting R&D: an international comparison”, *Technovation*, vol.13 n°1, jan.1993, pp.17-25.

LICHTENBERG, Frank R [2001]

“Probing the link between gross profitability and R&D spending”, *Health affairs*, sept/oct 2001, pp.221-222.

- LO, B., WOLF, L. & BERKELEY, A. [2000]**
 "Conflict of interest policies for investigators in clinical trials", the New England Journal of Medicine, nov. 2000, vol.343 n°22, pp.1616-1320.
- LOUÉ, Jean-François, MOREAU, Arielle, RÉMONT, Sophie & WEINMANN, Nelly [2002]**
 "La santé de l'industrie pharmaceutique française", Le 4 pages des statistiques industrielles, SESSI, n°157 – février 2002.
- MAMUNEAS, Theofanis P. & NADIRI, M. Ishaq [1996]**
 "Public R&D policies and cost behavior of the US manufacturing industries", Journal of Public Economics, vol.63 n°1, dec. 1996, pp.57-81.
- MANSFIELD, Edwin & LEE, Jeong-Yeon [1996]**
 "The modern university : contributor to industrial innovation and recipient of industrial R&D support", Research Policy, vol.25, pp.1047-1058.
- MARCH, J.G. & SIMON, H.A. [1958]**
Organizations, John Wiley and Sons, New York. Traduction française *Les organisations*, Dunod, Bordas, Paris, 1991.
- MAYER, Paul [1981]**
 "Valeur technique et valeur institutionnelle d'un instrument de gestion : les règlements de sécurité ", Annales des Mines, juillet-août 1981, pp. 69-82.
- MCCELLAN, Mark [2000]**
 "Medicare Reform : fundamental problems, incremental steps", Journal of economic perspectives, vol.14 (2), spring 2000, pp. 21-44.
- MCCUTCHEN, William W. [1993]**
 "Estimating the impact of the R&D tax credit on strategic groups in the pharmaceutical industry", Research Policy, vol.22 n°4, August 1993, pp.337-351.
- MCMILLAN, G Steven, NARIN, Francis & DEEDS, David L [2000]**
 "An analysis of the critical role of public science in innovation : the case of biotechnology", Research Policy, vol.29, pp.1-8.
- MedPAC [2003]**
 "Paying for new medical technologies : lessons for the medicare program from other large health care purchasers", june 2003, n°03-3. Disponible sur www.medpac.gov
- MIDLER Christophe [1986]**
 "Logique de la mode managériale", Gérer et comprendre n°3, juin 1986.
- MIDLER, Christophe [1993]**
 "La révolution de la Twingo", Annales des Mines - Débats, Juin 1993, pp. 28-48.
- MIDLER, Christophe [1993]**
L'Auto qui n'existait pas, InterEditions, Paris.
- MOISDON, Jean-Claude [1997]**
Du mode d'existence des outils de gestion, Editions Seli Arslan, Paris.

MORTON, Fiona M Scott [2000]

“Barriers to entry, brand advertising, and generic entry in the US pharmaceutical industry”, *International Journal of industrial organization*, vol.18, pp.1085-1104.

MUNIER, Bertrand [1995]

“Entre rationalité instrumentale et cognitive : contribution de la dernière décennie à la modélisation du risque”, *Revue d'Economie Politique*, vol.105 (1), jan-fev 1995, pp. 5-70.

NONAKA, I. [1994]

“A dynamic theory of organizational knowledge-creation”, *Organization science*, vol.5 n°1, February, pp. 14-37.

OMTA, SWF, BOUTER, LM & van ENGELN, JML [1994]

“Managing industrial pharmaceutical R&D. Comparative study of management control and innovative effectiveness in European and Anglo-American companies”, *R&D management*, vol.24 n°4, pp.303-309.

ORSENIGO, L., PAMMOLLI, F. & RICCABONI, Massimo [2001]

“Technological change and networks dynamics. Lessons from the pharmaceutical industry”, *Research Policy*, vol.30, pp.485-508.

OWEN-SMITH J., RICCABONI M., PAMMOLLI F. & POWELL W.W. [2002]

“A comparison of US and European university-industry relations in the life sciences”, *Management Science*, Vol. 48 n°1, pp.24-43.

PATEL, Pari & VEGA, Modesto [1999]

“Pattern of internationalization of Corporate technology : location vs. Home country advantages”, *Research Policy*, vol.28, pp.145-155.

PEABODY, John W., RUBY, Allen, CANNON, Peter [1995]

“The Economics of Orphan Drug Policy in the US”, *Pharmacoeconomics*, Vol. 8 no 5, pp. 374-384.

PEIGNÉ, Jérôme [2002]

“Les conventions régissant le prix des médicaments remboursables”, *Droit social*, n°2, fév 2002.

PUBLIC CITIZEN [2001]

“Rx R&D myths : the case against the drug industry’s R&D scare card”, *Congress Watch*, July 2001.

QUICK, Jonathan [2001]

“Maintaining the integrity of the clinical evidence base”, *Bulletin of the world health organization*, vol.78 (12), pp.1093.

RATTI, Emiliangelo & TRIST, David [2001]

“The continuing evolution of the drug discovery process in the pharmaceutical industry”, *Il Farmaco*, vol.56, pp.13-19.

- ROSIAN, Ingrid, HABL, Claudia & VOGLER, Sabine [1998]**
 "Pharmaceuticals : market control in nine European countries", Commissioned by the Federal Ministry of Labour, Health and Social Affairs, Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG).
- ROUSSEAU, Jean-Marie [1995]**
 "Risque et décision financière dans le cadre de la théorie du portefeuille", Revue d'économie politique, Vol.105 n°1, pp.91-131.
- ROY B. & BOUYSSOU D. [1993]**
Aide multicritère à la décision : Méthodes et cas, Paris, Economica.
- SCHERER, FM [2001]**
 "The link between gross profitability and pharmaceutical R&D spending", Health affairs, sept/oct 2001, pp.216-220.
- SCHUBERT, Francois [2002]**
 "Health technology assessment (HTA) : the pharmaceutical industry perspective", International J of technology assessment in health care, vol.18 n°2, pp.184-191.
- SENN, Stephen [1996]**
 "Some statistical issues in project prioritization in the pharmaceutical industry", Statistics in medicine, vol. 15, pp.2689-2702.
- SHARPE & KEELIN [1998]**
 "How SKB makes better resource allocation decisions", HBR march-April 1998.
- SHULMAN, Sheila R., MANOCCHIA, Michael [1997]**
 "The US Orphan Drug Programme 1983-1995", Pharmacoeconomics, Vol. 12 no 3, pp. 312-326.
- SPIPKER, Bert [1989]**
Multinational Drug Companies : issues in drug discovery and development, Raven Press.
- STRUCK, Mark M [1994]**
 "Biopharmaceuticals R&D success rates and development time : a new analysis provides benchmarks for the future", Bio/Technology, vol.12, july 1994, pp.647-677.
- TAPON, Francis & CADSBY, Charles Bram [1996]**
 "The optimal organization of research : evidence from eight case studies of pharmaceutical firms", Journal of economic behavior & organization, vol.31, pp. 381-399.
- TERNY, Guy [1971]**
Economie des services collectifs et de la dépense publique. Dunod.
- THOMAS, Lacy Glenn [1990]**
 "Regulation and firm size : FDA impact on innovation", RAND journal of economics, vol.21 n°4, winter 1990.
- TOULLY, V., FERNANDEZ B., CHICOYE A., PIARD AL. [2001]**
 "Evaluation des besoins médicaux en France liés à 18 pathologies majeures", réalisé par le SNIP (actuel LEEM) et le LIR, mai 2001.

TRUMBULL, J. Gunnar [2000]

“Institutions and industrial performance : the pharmaceutical sector in France, Germany, Britain and the US”, MIT IPC Working Paper 00-0002, 2000.

VARET, Louis-André Gérard, MOATTI, Jean-Paul [2001]

“Economie des dynamiques de l’innovation : quelle pertinence pour l’innovation médicale et biotechnologique”, 2ème Colloque des Economistes Français de la Santé "La dynamique de l'innovation en santé", Paris (France), 1er-2 février 2001. In: Les Actes du Colloque.

WARD M & DRANOVE D [1995]

“The vertical chain of medical research and development ”, *Economic Inquiry*, Vol 33 n°1 January 95, pp. 70-87

ZUCKER G., DARBY M.R. & ARMSTRONG J.S. [2002]

“Commercializing knowledge : University science, knowledge capture, and firm performance in Biotechnology”, *Management Science*, Vol. 48 n°1, pp.138-153.

ZUCKER, Lynne G. & DARBY, Michael R. [1997]

“Present at the biotechnological revolution : transformation of technological identity for large incumbent pharmaceutical firm”, *Research Policy*, vol.26, pp.429-446.

ANNEXE I

Liste des éléments retenus pour chacun des critères énoncés dans le décret du 27 octobre 2000 pour l'évaluation du Service Médical Rendu (SMR) des médicaments.

Critères	Code	Libellé
Caractère habituel de gravité	1A	L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
	1B	L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
	1C	L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.
Efficacité / sécurité	2A	Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif
	2B	Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif
	2C	Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique
	2D	Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif et curatif
	3A	Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est important
	3B	Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est moyen
	3C	Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste
	3D	Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est faible
Place dans la thérapeutique	4A	Cette spécialité est un médicament de première intention
	4B	Cette spécialité est un médicament de deuxième intention
	4C	Cette spécialité est un médicament d'appoint
	4D	Cette spécialité est un médicament de recours
	4E	Il n'existe pas de place dans la stratégie thérapeutique pour cette spécialité
	5A	Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité
	5B	Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse ou non médicamenteuse à cette spécialité
Intérêt en termes de santé publique	6A	Cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique compte tenu de la fréquence de l'affection à laquelle elle est destinée, de sa gravité et de son coût.
	6B	Sans objet
Conditions d'utilisation (le cas échéant)	7A	Ce médicament est principalement prescrit dans l'indication
	7B	Sans objet
Niveau de SMR	8A	Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important
	8B	Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : modéré
	8C	Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : faible
	8D	La commission constate, compte tenu des données dont elle dispose, qu'aucun niveau de SMR ne peut être attribué pour cette spécialité

Source : Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique. AFSSAPS.

ANNEXE II

LES CHANGEMENTS DANS LA RECHERCHE PHARMACEUTIQUE

Un certain nombre de nouvelles technologies ont changé depuis ces 30 dernières années les modalités de la recherche de molécules potentielles pour le développement d'un nouveau médicament. Le paradigme de cette recherche a évolué et continue de le faire aujourd'hui sans que l'on sache encore vraiment ce qu'il va être : découvertes reposant sur le hasard ou mise en évidence plus rationnelle ?

Jusqu'à il y a 30 ans, la recherche exploratoire dans les laboratoires pharmaceutiques était dominée par une technique d'exploration : le screening. Elle consiste à passer les molécules au crible d'un certain nombre de tests afin d'identifier celles qui ont un potentiel thérapeutique. Ces tests sont effectués sur les tissus organiques et/ou sur des animaux. Jusqu'à récemment encore, les molécules à tester étaient sélectionnées un peu au hasard. Ainsi, la part du hasard dans la découverte des molécules était grande.

Cette méthode est aujourd'hui encore très utilisée. Elle a vu son efficacité largement augmentée par l'arrivée du screening à haut débit qui permet de tester un beaucoup plus grand nombre de molécules. Mais les entreprises exploitent également d'autres voies de recherche. Citons en vrac la chimie combinatoire, le rational drug design, et ce qui relève des biotechnologies, comme la génomique. En quoi ces nouvelles technologies changent les paradigmes de la recherche et influencent les modes de prise de décision dans le choix des domaines de recherche des laboratoires pharmaceutiques ?

De plus, l'évolution du paradigme de la recherche a été accompagnée par l'arrivée de nouveaux entrants dans le secteur de l'innovation pharmaceutique : les start-up de biotechnologies. Elles produisent une connaissance importante, dont les laboratoires pharmaceutiques dépendent pour alimenter la phase de recherche appliquée en amont du processus d'innovation. Qu'en est-il de l'indépendance et de la capacité des grandes multinationales pharmaceutiques à produire l'innovation ?

Les évolutions du processus de recherche pharmaceutique

Pendant les 50 dernières années, la découverte de molécules nouvelles est passée de la chimie pure à une approche pharmacologique, puis enfin à une approche biologique plus concentrée sur la maladie elle-même. Les différentes techniques en jeu représentent des paradigmes de la recherche différents, qui ont un impact sur la souplesse dans le choix des firmes.

Les années 50-60 : un processus basé sur la serendipity

Au tout début, avant même que l'industrie pharmaceutique n'existe, les molécules étaient découvertes par hasard. C'est le cas exemple des digitaliques et de l'aspirine. Ils ont été utilisés et décrits bien avant que l'on sache identifier et extraire leur substance active.

Dans les années 50-60, le processus de découverte est basé sur le hasard et utilise une méthode toujours utilisée aujourd'hui : le screening. Il s'agit de "passer au crible" au hasard les molécules dont on dispose. A cette époque, le screening est effectué par l'intermédiaire de tests sur des animaux. On parle de modèle in vivo. Les molécules sont sélectionnées plus ou moins au hasard et les tests choisis le sont aussi. C'est une méthode qui fonctionne sur le principe de "serendipity". Dans cette approche, l'apprentissage est faible car on ne connaît pas

les raisons de l'action d'une molécule sur la pathologie qu'elle va soigner finalement. La connaissance est peu capitalisée. Cette méthode a toutefois permis de découvrir des médicaments importants : le méprobamate, et la benzodiazépine.

Les années 70-80 : la pharmacologie et le rational drug design : un processus plus construit

Dans les années 70-80 naît une approche plus rationnelle, basée sur le développement de la pharmacologie : il s'agit d'étudier la structure des agonistes (hormones et neurotransmetteurs) et de leurs récepteurs. La pharmacologie permet de connaître les déterminants moléculaires qui contribuent à l'affinité et l'efficacité des molécules. On sait alors mettre en évidence des cibles sur lesquelles agissent les médicaments. Les biologistes mettent en évidence ces cibles et passent commande aux chimistes pour qu'ils "dessinent" la molécule qui peut interagir avec la cible. Les essais *in vitro* sur des tissus animaux deviennent possibles. Comme on dispose d'informations sur la relation entre l'activité et la structure, l'apprentissage est important : on peut par exemple comprendre la cause d'un échec.

Du côté des chimistes qui doivent concevoir les molécules, depuis les années 1970, la modélisation moléculaire, ou rational drug design, devient un instrument de recherche qui prend son ampleur dans les années 80. Il s'agit de la conception d'une molécule à partir d'une librairie chimique. La librairie contient un certain nombre de molécules ou radicaux auxquels sont associés des propriétés biologiques. La molécule est conçue en fonction des propriétés biologiques qu'on souhaite lui voir. Le rational drug design permet de simuler par ordinateur les réactions biochimiques du médicament ainsi conçu sur des tissus, des cellules, bref des récepteurs biologiques.

Chacune de ces nouvelles techniques a cependant ses limites. Le dessin d'une molécule assisté par ordinateur ne montre pas sa supériorité par rapport au screening. Quant à la pharmacologie, il est difficile de distinguer des sous-types de récepteurs qui permettent de véritablement faire le lien avec un processus biologique particulier.

Les années 90 : la biologie moléculaire, l'essor des biotechnologies, et la bio-informatique : un processus de recherche à la fois construit pour l'élaboration des cibles et basé sur le hasard pour la découverte et le test des molécules.

L'arrivée de la biologie moléculaire, couplée avec des avancées dans les méthodes de screening et la chimie synthétique a permis une combinaison à la fois de la connaissance des récepteurs et du screening.

La chimie combinatoire est une plate-forme technologique qui permet d'accélérer la synthèse de molécules potentielles par la combinaison des éléments d'une bibliothèque de molécules. Elle permet de créer un grand nombre de molécules candidates pour le screening. Cette technologie ne trouve sa place que depuis que les capacités du screening ont été développées par le criblage à haut débit.

Le criblage des molécules à haut débit est une plate-forme technologique qui utilise le même principe de fonctionnement que le criblage normal, mais grâce à des capacités de robotique et d'informatique développées permet d'augmenter très largement le nombre de molécules testées, et le nombre de tests effectués. Il permet un tri rapide des molécules en fonction de leur action sur les cibles (protéines, tissus organiques).

Le manque d'efficacité du rational drug design et le développement de ces deux nouvelles technologies ont établi un retour vers la méthode d'origine le screening, qui souffrait à ses débuts d'un manque de molécules, et d'un manque de rapidité des tests. La bio-informatique a permis d'améliorer ces deux éléments par l'intermédiaire des deux technologies citées ci-dessus.

Il y a donc un retour à un mode de sélection par serendipity.

Quant à la biologie moléculaire, elle a permis de mettre en évidence un grand nombre de cibles thérapeutiques. C'est en tout cas son apport le plus important aujourd'hui. Elle est efficace car couplée à la chimie combinatoire et au screening à haut débit. Ces technologies constituent une véritable révolution qui a induit des changements dans la recherche pharmaceutique. Zucker & Darby (1997) écrivent : *"The revolution in the biosciences has transformed technologies used in many other industries (including medical supply, chemical, agricultural, food-processing, and brewing) but none so rapidly and dramatically as the drug discovery"*. Aujourd'hui la révolution des biotechnologies est encore en cours et doit toujours faire ses preuves. Mais elle a déjà profondément transformé le processus de recherche de nouvelles molécules thérapeutiques. Elles sont amenées à prendre de plus en plus d'importance dans la découverte de nouveaux médicaments.

Le processus permet non seulement l'optimisation chimique face aux récepteurs, mais aussi donne la possibilité d'évaluer la pertinence physiologique du récepteur. Le processus est le suivant : identification de la cible, validation de la cible, identification (hit), identification des « lead », optimisation des molécules candidates¹.

Aujourd'hui la génomique devient un élément central du processus d'innovation. Il s'agit de l'étude des génomes des organismes, en particulier de l'ensemble des gènes et de leur disposition sur les chromosomes. Son objectif est de mieux comprendre les mécanismes des maladies. Elle permet ainsi d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques qui peuvent être utilisées pour la recherche pharmaceutique : un gène code pour une protéine et la déficience ou l'excès de protéine est à l'origine de nombreuses pathologies. L'identification de ces protéines permet la constitution de nouvelles cibles thérapeutiques.

Le séquençage du génome a été reconnu comme un élément fondamental dans l'amélioration de la compréhension des processus pathologiques par un certain nombre de pays. Le projet international et public "Génome Humain" a été lancé dès 1990 avec, aux États-Unis, un budget de 18 milliards de francs sur quinze ans. Il est financé par 18 pays. Des centres nationaux d'étude du génome se réunirent aux Bermudes en 1996 et procédèrent au "partage" du génome. Ce programme a fait l'objet d'une accélération fulgurante, par rapport aux échéances prévues à l'origine: au rythme auquel le projet a commencé, il aurait été terminé en 2050. La première ébauche du génome a été présentée le lundi 26 juin 2000 par les pays impliqués dans ce projet mondial (y compris les résultats de Celera Genomics). Les raisons de cette brusque accélération du décryptage du génome humain sont de deux ordres. Tout d'abord, le progrès technique a permis d'accroître les vitesses de séquençage. Par ailleurs, cette accélération est liée à la "course" récemment née entre la recherche publique internationale et le secteur privé. Le généticien américain Craig Venter a créé en 1998 une société privée, la firme Celera Genomics, en s'associant au géant américain de l'électronique, Perkin Elmer. Le secteur public a réagi en s'engageant massivement dans le projet.

Grâce au séquençage, les chercheurs ont déjà identifié de très nombreux gènes impliqués dans les processus pathologiques : cancer du sein de type médullaire, surdités héréditaires de l'enfant.

Aujourd'hui les biotechnologies prennent une part de plus en plus importante dans la découverte des nouvelles molécules. Nous avons pour l'instant souligné l'importance du rôle de la biotechnologie dans la mise en évidence de cibles thérapeutiques pour la recherche, mais elles ont également un rôle important dans la production de molécules potentielles. L'ADN

¹ Ratti & Trist, 2001

recombinante permet de créer des organismes vivants et leurs composants moléculaires qui servent de base pour produire des médicaments potentiels².

Dans ces nouvelles technologies qui font la recherche d'aujourd'hui, la littérature³ distingue deux types :

il y a les techniques transversales qui servent à générer des molécules et les passer au crible (chimie combinatoire, génomique, screening à haut débit)

et des techniques très spécifiques à un champ de recherche particulier, et qui produisent des résultats dans la recherche et l'identification des cibles biologiques, dans le test d'hypothèses biologiques, et aussi dans l'identification de molécules (celles issues des biotechnologies).

Impact sur les choix de programmes de recherche des firmes

Changement dans les champs thérapeutiques traités

Achilladelis & Antonakis (2001) mettent en évidence un lien important entre la technologie et les champs thérapeutiques traités : les nouvelles techniques ont généré des innovations thérapeutiques dans des champs nouveaux.

Avant les années 60, l'innovation pharmaceutique reposait pour une grande part sur les médicaments de lutte contre les "intrus" (vaccin, antibiotiques, antibactériens) ou contre les maladies liées à des carences (vitamines, hormones, corticostéroïdes). Dans les années 60-80, la compréhension des mécanismes physiologiques et biologiques permettent, par l'identification de transmetteurs et récepteurs, le traitement de pathologies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, du système nerveux central et le cancer. Depuis les années 80, les nouvelles technologies ont permis d'investir de nouveaux champs thérapeutiques : les maladies virales (VIH) ou les maladies de dégénérescence liée à l'âge. Le cancer et les maladies cardio-vasculaires restent également au centre des stratégies des firmes car les nouvelles technologies y donnent encore accès et tous ces secteurs représentent des marchés colossaux. Cependant, la recherche pharmaceutique n'a pas encore réussi à bien traiter les maladies virales et les maladies de dégénérescence liée à l'âge qui sont dépourvues de médicaments réellement efficaces, mêmes si certains permettent de ralentir le processus, notamment dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Il existe un certain nombre de secteurs thérapeutiques où les marchés sont importants, mais la technologie ne permet encore aujourd'hui de trouver une solution thérapeutique satisfaisante. C'est le cas des maladies virale ou de la maladie d'Alzheimer par exemple.

Aujourd'hui apparaît la notion de médicament sur mesure. L'étude du profil génétique des malades pourrait permettre de proposer des traitements « à la carte », fonction de leur prédisposition génétique. Il est trop tôt aujourd'hui pour savoir si c'est ce mode de recherche qui prévaudra ou non. Mais les industriels vont-ils investir dans cette voie ? Un tel fonctionnement de la recherche crée une véritable segmentation des marchés, qui remet en cause la rentabilité de l'investissement. Les laboratoires pharmaceutiques doivent aujourd'hui en tout cas prendre en compte que le décryptage du génome et les biotechnologies vont de plus en plus induire ce mode de fonctionnement. Il est probable que leur choix se portera vers les technologies et les connaissances les plus génériques, qui donnent accès à des marchés plus gros. Reste à savoir s'ils elles permettront de développer des médicaments qui soient des innovations thérapeutiques.

² Zucker & Darby, 1997

³ Orsenigo & al., 2001 ; Gambardella & al., 2000.

Dans les incitations dont les pouvoirs publics disposent et dans celles qu'ils pourraient mettre en place, ils doivent prendre en compte la dépendance technologique des groupes pharmaceutiques et des firmes de biotechnologie : si une technologie ne permet pas d'avoir accès à un champ thérapeutique particulier, il ne sert à rien d'inciter les grands groupes à les développer. Il faut dans ce cas là tourner l'incitation en direction de la recherche publique, voir vers les firmes de biotechnologies.

Changement de paradigme de la recherche

La recherche de molécules innovantes est basée sur 3 éléments de recherche : la mise en évidence de cibles thérapeutiques, la mise en évidence de molécules (chimiques ou biologiques) susceptibles d'être actives sur ces cibles, et le test de l'action de l'un sur l'autre.

Dans la recherche telle qu'elle avait lieu dans les années 50-60, le processus dans son ensemble relève de la serendipity : on ne sait pas identifier des cibles thérapeutiques, les molécules sont générées au hasard et testées plus ou moins au hasard sur des modèles animaux. Dans les années 70-80, tout cela s'inverse : on identifie des cibles thérapeutiques, on tente de générer des molécules susceptibles d'être efficaces sur ces cibles, et le test est orienté vers l'efficacité sur ces cibles. Aujourd'hui, la recherche adopte une approche entre ces deux logiques. Du côté de la mise en évidence des cibles thérapeutiques, la science a fait des progrès considérables qui seront amplifiés par le décryptage du génome humain. Du côté de la recherche de molécules, on sait générer un grand nombre de molécules grâce à la chimie combinatoire, et on revient donc davantage, dans la génération des molécules, à un processus basé sur la serendipity. En parallèle, un certain nombre de molécules biologiques sont générées de façon plus instruite. Les deux modes de recherche existent et sont efficaces dans la génération de molécules potentielles. C'est cependant encore la chimie combinatoire qui domine aujourd'hui. Quant à la phase de test, le criblage à haut débit a des capacités suffisantes pour tester le nombre important des molécules générées sur les cibles que l'on veut. Ainsi les technologies d'aujourd'hui permettent aux entreprises de choisir entre serendipity et orientation de la recherche.

Une entreprise qui décide d'orienter sa recherche sur des pathologies bien précises peut obliger ses chercheurs à orienter les tests et la génération de molécules sur les cibles identifiées dans ces pathologies. Au contraire, une entreprise qui n'a pas d'orientation stratégique forte peut laisser davantage de place au hasard. Aujourd'hui les entreprises dessinent de plus en plus fermement leurs stratégies d'orientation de la recherche : elles se concentrent sur des champs thérapeutiques particuliers. Par contre, une entreprise peut choisir une politique de recherche qui permet ou non d'explorer des champs thérapeutiques qui sortent des programmes de recherche établis par la direction. Il est reconnu dans le milieu pharmaceutique qu'il est important, pour le développement de la connaissance interne, et pour l'intérêt que porte le chercheur à son travail, de laisser à ceux-ci une marge de manœuvre sur les tests.

On peut dire qu'aujourd'hui, la puissance informatique alliée aux nouvelles techniques ont amorcé un retour d'un processus basé sur la serendipity. Cependant, parce que l'on connaît de mieux en mieux les cibles thérapeutiques, les entreprises peuvent, en choisissant les cibles qu'elles testent, choisir les domaines thérapeutiques qu'elles souhaitent investir au niveau recherche. Ce n'était pas le cas dans les années 50-60 : elles testaient les molécules disponibles, sur les modèles animaux disponibles.

Etant donné la puissance de traitement des nouvelles technologies, les entreprises ont le choix de laisser une plus ou moins grande part au hasard dans la découverte de molécules potentielles, en laissant la liberté aux chercheurs de tester les molécules sur d'autres cibles

thérapeutiques ou en leur permettant de générer d'autres molécules que celles prévus dans le programme de recherche.

Nous pouvons ainsi conclure que le processus de recherche est orientée par la stratégie d'entreprise, mais qu'une part est volontairement dédiée à la recherche d'autres pistes thérapeutiques, desquelles l'entreprise peut éventuellement s'emparer si elle le juge intéressant pour elle.

Firmes de biotechnologie et grands groupes pharmaceutiques : quelle organisation de la recherche ?

Si elles ont ouvert de nouvelles opportunités de recherche, les biotechnologies ont également induit une nouvelle organisation de la recherche privée en général. Un nouvel est apparu : les firmes de biotechnologies. Elles produisent une part importante de la recherche pharmaceutique. Quelle est la nouvelle organisation de la recherche dans l'industrie pharmaceutique : externalisation ou non ? Quel en est l'impact les décisions des firmes pharmaceutiques ?

Les relations entre industrie pharmaceutique, firmes de biotechnologies et recherche publique

Les biotechnologies sont nées du développement de travaux sur les techniques de base de l'ADN recombinantes, issus de la recherche publique, dans les universités de Stanford et San Francisco. Ils ont donné lieu à la création aux Etats-Unis essentiellement d'entreprises spécialisées dans la R&D biotechnologique. Elles sont financées à l'origine par le capital-risque et la plupart du temps créées par des chercheurs-entrepreneurs issus de la recherche universitaire. Les grands groupes pharmaceutiques ont multiplié les accords de partenariat et les prises de participation dans le capital de ces firmes.

Les start-up ont commencé à se créer dans les années 70, ont pris de l'ampleur dans les années 80 et sont depuis les années 90 centrales dans le processus d'innovation. De plus, les années 1990 ont vu aux USA l'émergence d'une nouvelle génération de firmes de biotechnologies, qui se positionnent sur la recherche fondamentale en se spécialisant dans la découverte et l'identification des gènes humains. Elles sont en concurrence directe avec les laboratoires de recherche publics, notamment ceux qui sont en charge du programme international HGP « génome humain » de cartographie et séquençage des gènes⁴. Les droits de propriété accordé à ce type de recherche pose problème en termes d'efficacité sociale, car il ralentissent l'accès à la connaissance et au développement de tests diagnostiques (voir chapitre brevet). La controverse est lancée et il faudra observer l'évolution de la réglementation dans le domaine. Pour l'industrie pharmaceutique l'impact est important : il s'agit pour elle soit d'acheter soit de disposer gratuitement de nouvelles cibles thérapeutiques.

Comment s'effectue le partage des rôles entre entreprises de biotechnologie, recherche publique et grandes multinationales pharmaceutiques ? Quelle partie de l'innovation représente chacun de ces acteurs ?

La connaissance produite par les sciences de la vie a plusieurs caractéristique :

- Elle présente des risques élevés : du fait de son caractère très innovant, on ne sait pas anticiper ce que va produire telle ou telle technologie.

⁴ Cassier et Gaudillière 2000

- Elle est très abondante et croît de façon spectaculaire. Il existe une grande variété d'approches qui prennent des directions très différentes, en particulier depuis 1992. Tout ne peut pas être approprié au sein d'une même entreprise. Orsenigo & al. (2001) ont mis en évidence le caractère hiérarchique de l'information dans le domaine des biotechnologies : une hypothèse biologique donne lieu un certain nombre de sous-hypothèses qui se découpent elles-mêmes en d'autres sous-hypothèses. Une grande multinationale ne peut développer toutes les pistes de recherche pour savoir laquelle convient dans le cadre de sa recherche interne.

Ces caractéristiques expliquent la tendance des grands groupes à déléguer et sous-traiter tout ou une partie de leurs recherche d'innovation dans ce domaine à des entreprises de taille plus limitée⁵. Ainsi les firmes de biotechnologies jouent un rôle tampon entre la recherche publique qui continue de produire de la connaissance, et les grandes multinationales qui utilisent la connaissance produite dans les deux sphères. Les start-up se sont emparées de la connaissance qu'elles ont jugée commercialisable. C'est un processus de privatisation de la connaissance fondamentale mais qui est accompagné d'une augmentation du nombre d'accords entre universités, firmes biotechnologies et grande multinationales.

Orsenigo & al 2001 ont mis en évidence l'existence d'un réseau entre firmes de biotechnologies. Ce réseau est hiérarchisé selon la structure même de l'information produite. Etant donné le caractère hiérarchique de cette information, les firmes les plus anciennes se sont emparées des hypothèses les plus générales et sont capables de développer des hypothèses de plus en plus spécialisées. Les start-up plus récentes sont cantonnées aux hypothèses les plus spécialisées et ont du coup du mal à sortir de leur spécialisation.

Il s'agit de firmes spécialisées en R&D biotechnologique et dont la grande majorité n'ont aucun produit à mettre sur le marché et dont très peu ont eu la possibilité d'un commercialiser rarement. Peu de nouveaux produits thérapeutiques ou diagnostiques ont été commercialisés avec succès par les firmes de biotechnologies (AMGEN et le G-CSF, premier facteur de croissance shématopoïétique à être diffusé en cancérologie ou avec l'érythropoïtine)⁶. Cependant, les firmes les plus anciennes sont aujourd'hui plus stables et commencent à développer leurs propres produits, plutôt que de vendre les licences aux grands groupes pharmaceutiques. Il est encore difficile aujourd'hui de dire quelle va être l'ampleur de ce phénomène, car les entreprises de biotechnologies n'ont pas encore les réseaux de commercialisation dont disposent les grands groupes pharmaceutiques, et dont la puissance est bien supérieure.

Appropriation des connaissances par l'industrie pharmaceutique mais rôle central du réseau créé dans la production des connaissances futures

Comment s'est transformée l'industrie pharmaceutique pour faire face à cette évolution technologique radicale ? Plusieurs pistes étaient envisageables. La littérature économique sur le changement technique avance qu'en cas de rupture technologique, les nouveaux entrants prennent la place des anciens. Si ce n'est pas le cas, deux possibilités sont envisageables : l'externalisation de la phase de recherche ou l'appropriation de la connaissance.

Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, il a été envisagé dans le presse que l'industrie pharmaceutique puisse s'affaiblir au profit des firmes possédant la nouvelle technologie. On sait aujourd'hui que ce n'est pas le cas : elle a très bien résisté et sait aujourd'hui largement tirer partie des nouvelles technologies. IL y a un partage clair des rôles entre firmes de biotechnologies et firmes pharmaceutiques.

⁵ Cassier et Gaudillière 2000

⁶ Varet & Moatti, 2001

Par ailleurs, les firmes pharmaceutiques ont eu une véritable stratégie d'appropriation de la connaissance, de même que dans le cas de la recherche publique. Elles ont été capables d'absorber les techniques nouvelles⁷. La coopération avec les firmes de biotechnologie est utilisée pour s'approprier la technique et développer l'expertise interne. Elle permet aussi d'évaluer si la technologie vaut la peine d'être développée en interne. De nombreuses firmes ont ainsi décidé de changer leur identité technologique⁸.

Les grandes firmes ont un avantage considérable sur les firmes de biotechnologies : elles disposent d'un arsenal de technologies différentes qui, par synergie ou complémentarité, les rendent plus à même de développer de nouveaux médicaments : c'est du au caractère cumulatif de la connaissance et des techniques médicales.

Quel impact sur les stratégies de décision des grands groupes ?

Ainsi la recherche pharmaceutique n'est plus basée uniquement sur un processus linéaire entre recherche publique et grandes multinationales. Les entreprises de biotechnologies créent aujourd'hui également de la recherche fondamentale. La révolution technologique a été absorbée par les grands groupes pharmaceutiques qui ont choisi de développer en interne la compétence suffisante ce qui lui permet d'une part de conserver en interne sa recherche et ne pas être dépendante uniquement des nouvelles start-up ou de la recherche publique, et d'autre part de juger la valeur, pour sa propre recherche appliquée, de la connaissance produite par telle institution publique ou privée. Ainsi les entreprises pharmaceutiques restent indépendantes dans leur choix de projets en développement. Elles établissent aujourd'hui une veille scientifique qui leur permet de rester au fait des nouvelles avancées technologiques, qu'elles ont les moyens de juger et de s'approprier si elles le jugent nécessaire. En tant que clientes des firmes de biotechnologie, voire co-actionnaire, on peut dire que l'industrie pharmaceutique joue un rôle important dans l'orientation de leur recherche. Reste à voir si plus tard elles devront jouer avec une concurrence nouvelle : celle des start-up de biotechnologies anciennes, qui ont fait leur preuve et commencent à développer leurs propres produits. Mais elle est encore faible aujourd'hui et il est difficile d'évaluer quelle pourra être son importance. Il semble pourtant admis que l'industrie pharmaceutique continuera d'être leader dans le secteur de l'innovation pharmaceutique.

⁷ Orsenigo & al., 2001

⁸ Zucker & Darby, 1997

ANNEXE III

LES OUTILS DE GESTION DE PROJETS ET DE GESTION DE PORTEFEUILLE

Nous décrivons ici quelques-uns des outils d'aide à la décision utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour la gestion de portefeuille qui est l'élément central des décisions go / no go sur les projets. Nous ne serons pas exhaustifs mais tâcherons de faire ressortir les différentes problématiques qu'ils éclairent. Nous préciserons leur(s) rôle(s) dans la prise de décision, leurs limites et les biais qu'ils peuvent induire.

Les instruments de gestion décrits ici s'inspirent largement de 5 sources :

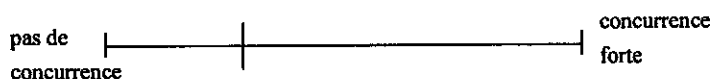
- La recherche effectuée par Denis Bayart et Christophe Midler (CRG) sur l'instrumentation de la gestion de portefeuille chez Lipha.
- La formation de l'« Institute for International Research » (IIR) sur la gestion de portefeuille dans l'industrie pharmaceutique (novembre 2001, Paris) et la conférence d'IPCQ « Portfolio optimization for pharmaceuticals » (29-30 novembre 2001, Londres).
- Les entretiens que nous avons menés auprès de l'industrie.
- Le livre de Cooper & al. : « Portfolio Management for New Products », 1997.
- Le livre de Bert Spilker : « Multinational Drug Companies : issues in drug discovery and development », 1989.

Les outils qui font émerger la valeur d'un projet

En phase précoce, il est difficile de faire des évaluations chiffrées qui aient un sens car l'incertitude est très élevée. A ce niveau, l'industrie utilise souvent des outils qualitatifs tels que les échelles visuelles analogiques ou les scoring. Ceux-ci peuvent également être utilisés plus en aval selon l'outil de gestion de portefeuille utilisé.

Echelles visuelles analogiques

Les échelles visuelles analogiques consistent à demander aux protagonistes de placer un trait sur une échelle où sont représentées les deux positions extrêmes d'un critère donné. Elles permettent de représenter de façon qualitative la valeur d'un projet selon différentes dimensions.



C'est une méthode qui est relativement facile d'emploi. Mais il y a un problème de subjectivité : les évaluateurs peuvent avoir des interprétations différentes des valeurs données. Ce ne sont pas les méthodes les plus utilisées dans l'industrie.

Scoring

Cet outil est très utilisé dans l'industrie. Il s'agit d'une méthode d'analyse multicritère qui permet d'agréger des critères quantitatifs et qualitatifs. Une liste de critère permettant de représenter les différentes dimensions de la valeur d'un projet est établie. Les projets sont notés sur chacun de ces critères et des poids sont attribués aux critères, permettant ainsi de donner une note finale au projet, ou « score ».

Prenons l'exemple du critère concurrence et la signification possible des différentes notes attribuables aux projets :

1 : concurrence inexistante

2 : marché nouveau : peu concurrentiel. Très peu de concurrents

...

5 : marché mature : beaucoup de concurrents déjà sur le marché

Ces modèles permettent de représenter des critères qualitatifs tels que l'adéquation à la stratégie. Ils permettent également de rendre compte de toutes les dimensions d'un projet, ce qui permet d'obtenir une vision relativement complète du projet.

Le problème de ce type d'évaluations est qu'il génère des variables discrètes. Or la différence entre 1 et 2 n'est pas égale à la différence entre 4 et 5. Par ailleurs, la façon dont sont générés les poids sur les critères peut être emprunte d'opacité. Ils peuvent varier suivant les acteurs qui les déterminent. Ainsi le degré de précision de cette méthode est faussement élevé : il permet de donner une note au projet, représentée par un chiffre précis, mais cette précision est à remettre dans un cadre d'évaluation où la subjectivité est élevée. Ceci est particulièrement vrai pour les projets en début de développement pour lesquels l'incertitude est élevée.

Une des limites importantes de ce type de méthode est que la subjectivité peut avoir un impact important sur l'évaluation, ce qui est problématique. Les chefs de projets peuvent les utiliser en fonction du message qu'ils veulent faire passer. Il s'agit davantage d'un outil de dialogue qui permet la transmission d'informations dans les deux sens entre le chef de projet et la gestion du portefeuille qui nécessite des évaluations harmonisées des projets. Les discussions sur les poids peuvent faire émerger les préférences implicites des différents acteurs.

Les estimations numériques

Les estimations numériques sont utilisées en phase avancée le plus souvent. Certaines entreprises préfèrent toutefois formuler de telles évaluations dès les phases précoces du projet, même si l'incertitude à ce stade ne permet pas d'obtenir une évaluation précise, et surtout fiable. Il s'agit au final d'évaluer la rentabilité du projet selon le ou les indicateurs en cours dans l'entreprise (ROI, ventes, NPV, cette dernière étant utilisée majoritairement).

Les estimations numériques visent tous les paramètres qui permettent d'évaluer cette rentabilité : coûts de R&D et de commercialisation, taille de marché, part de marché, prix... Elles sont basées sur les expériences internes ou externes à la société. Il peut par exemple exister une base de données interne pour l'estimation des coûts de développement. Mais il est ainsi indispensable d'associer au chiffre produit un degré de précision et cela est d'autant plus vrai que l'estimation est faite tôt dans le processus de développement.

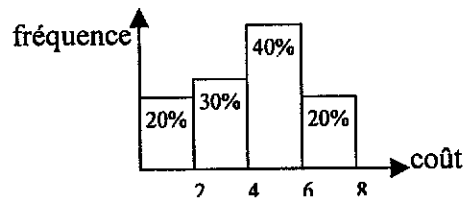
Les méthodes utilisées peuvent être plus ou moins complexes (numériques ou paramétriques), mais il convient de ne pas tomber dans l'écueil de la boîte noire : il vaut mieux produire de l'« à peu près juste que de l'exactement faux ».

Méthode what if : simulation

Il s'agit de mettre en évidence et d'associer une valeur aux différents scénarios possibles du projet. La simulation est faite à partir de données estimées et de l'incertitude associée à prendre en compte. La méthode conduit souvent à un nombre de scénarios trop élevé pour être tous envisagés et conduit à la simulation de Monte Carlo ou hypercube : on tire au sort des valeurs possibles. Plusieurs centaines d'itérations sont effectuées. La méthode de Monte Carlo

n'a pas de mémoire (il est possible de tirer 2 fois le même scénario), au contraire de la méthode hypercube qui retient les scénarios et converge plus vite. Cela devient néanmoins moins crucial avec l'augmentation de la vitesse des ordinateurs.

Voici un exemple de résultat sur le paramètre coût :



Cette méthode permet de bien prendre en compte le risque lié à l'incertitude (temps, arrivée d'un concurrent...). Ces outils doivent cependant être bien utilisés sous peine de générer des données aberrantes. La gestion des variables discrètes est délicate : par exemple un concurrent arrive ou il n'arrive pas, le cas intermédiaire n'existe pas.

Le biais majeur de ce type de méthode est qu'elles constituent une boîte noire et peuvent être de ce fait mal utilisées, ce qui se produit semble-t-il assez fréquemment⁹. Elles peuvent néanmoins être utiles en tant qu'outils de communication.

La notion de valeur d'option

Cette notion a été créée dans le domaine financier. Une option d'achat est le droit d'acheter un titre donné à une date donnée et à une valeur donnée : la décision d'achat peut être reportée dans le temps. Si l'on transpose la problématique au cas d'un projet d'investissement, la valeur de l'action représente les cash-flows du projet. La date d'exercice de l'option est la date où l'on décide d'investir dans le projet. L'option représente l'opportunité de ne pas engager les investissements dans l'immédiat. La valeur d'option est alors différente de la NPV qui prend le parti que tout est dépensé. L'entreprise peut choisir de « payer pour voir » avant d'engager les dépenses lourdes. L'intérêt majeur des options réelles est de rendre compte de cette problématique qui peut s'avérer pertinente dans un contexte où les investissements sont incrémentaux.

La valeur d'option est toujours supérieure à la NPV, et ce d'autant plus qu'il s'agit d'un projet précoce, pour lequel les options sont multiples, contrairement à un projet qui va passer en phase III pour lequel l'investissement est massif et irréversible. Cet outil est ainsi un bon moyen pour valoriser ses projets précoces en vue de la vente d'une licence par exemple.

L'industrie commence à s'intéresser à la méthodologie des options réelles, qui est encore très peu développée dans l'industrie pharmaceutique. Signalons qu'il s'agit davantage d'un outil de gestion de projet que d'un outil de gestion de portefeuille : la valeur d'option cumulée d'un portefeuille n'a pas vraiment de sens.

Méthode de GSK : générer des alternatives sur les projets

L'idée de la méthodologie part de la constatation que la plupart des processus d'allocation de ressources considèrent uniquement des décisions « tout ou rien » sur les projets. Chaque équipe construit le budget qu'il juge nécessaire au développement de son projet et le soumet. L'allocation se fait sur la base de cette proposition. L'idée développée par GlaxoSmithkline¹⁰

⁹ Formation IIR : « Gestion de portefeuille dans l'industrie pharmaceutique », novembre 2001, Paris.

¹⁰ Sharpe & Keelin, 1998

est de générer plusieurs alternatives possibles pour chaque projet, afin de proposer plusieurs plans d'investissements par projet : le plan courant qui est celui proposé à l'origine par l'équipe, un plan selon lequel serait allouées au projet des ressources supérieures au plan courant, un plan selon lequel les ressources lui seraient inférieures et enfin un plan minimaliste en dessous duquel le projet serait abandonné. La méthode a eu plusieurs avantages : des idées nouvelles sont nées du brainstorming nécessaire à la création d'alternatives et ont permis des éclairages différents sur les projets. Par ailleurs, la méthode permet de laisser leur chance à davantage de projets en leur permettant de continuer avec des ressources moins élevées. La décision d'investissement est prise en explorant les possibilités générées par ces alternatives.

Les méthodes de gestion de portefeuille proposant une solution

Il existe plusieurs méthodes proposant une solution au problème de choix de portefeuille et d'allocation des ressources.

Les méthodes de programmation linéaire

Les méthodes de programmation linéaire consistent à maximiser une fonction objectif O définie à partir d'un certain nombre de variables de décision X_1, \dots, X_n :

$$O = \sum_{i=1}^n C_i X_i$$

Plusieurs contraintes peuvent être exprimées sous formes d'équations mathématiques :

$$\sum_{i=1}^n A_{ij} X_i \leq B_j$$

Il peut par exemple s'agir de contraintes de ressources ou d'allocation selon des critères stratégiques.

Les limites de ce type de méthode sont nombreuses : elle ne prend en compte qu'une seule fonction objectif et il n'est en général pas possible de simuler toutes les options. La méthode donne la première solution qui convient. De plus, c'est une boîte noire qui peut facilement être mal utilisée.

Méthode multicritère

La méthode multicritère la plus utilisée dans l'industrie est la méthode AHP (Analytic Hierarchy Process)¹¹ (les méthodes Electre sont plus complexes). Il s'agit de définir un certain nombre de critères qui, par agrégations successives, aboutissent à un critère unique de synthèse. L'agrégation se fait par l'intermédiaire de poids alloués à chaque sous-critère à son échelon propre. La méthode propose une méthodologie pour évaluer ces coefficients d'importance : il s'agit de comparer deux à deux les critères d'un même niveau hiérarchique au regard du paramètre père qu'ils sont censés définir.

Les méthodes multicritères sont utilisées dans un certain nombre d'entreprises pharmaceutiques dans la gestion de portefeuille et notamment dans les analyses de fusion de

¹¹ Saaty, 1980

portefeuilles : elle permet de clarifier des différences de poids de critères dans les entreprises, différences qui expriment des logiques de choix hétérogènes.

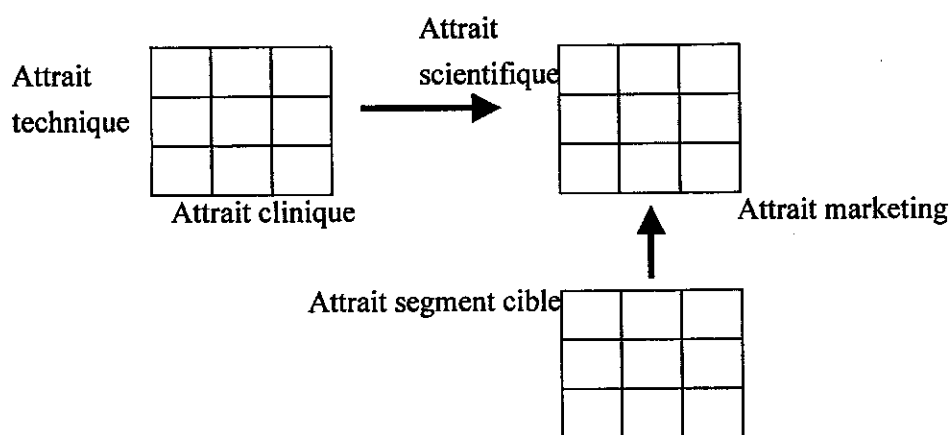
C'est un outil perçu comme complexe et qui présente les biais de la boîte noire. Il s'agit en fait essentiellement d'un outil de communication car il oblige les différents acteurs à être clairs sur leurs priorités sous-jacentes. Un critère qui a tel poids pour un projet peut en avoir un différent pour un autre. La méthode oblige à lever les contradictions et à clarifier la stratégie d'entreprise.

Les outils de visualisation du portefeuille : les méthodes de mapping

Il s'agit d'outils de visualisation multicritères visant à éclairer la décision : matrices, diagrammes à bulles. Ces méthodes ne proposent pas de solution et sont plus faciles d'utilisation. Les matrices permettent de situer le projet par rapport à deux critères. Les diagrammes à bulles permettent de rajouter un critère avec la taille des bulles et éventuellement une autre avec une flèche (soit 4 critères au maximum). Ces outils permettent d'avoir une vue d'ensemble du portefeuille et des équilibres qu'il est nécessaire de maintenir ou mettre en place (long terme / court terme, rentabilité / risque, photographie du portefeuille / stratégie). Ils permettent de susciter le débat entre les différents acteurs et d'éclairer les problématiques sous-jacentes à la prise de décision.

Matrice attrait scientifique / attrait marketing

Voici un exemple de matrices d'évaluation qualitative, utilisées par un des laboratoires pharmaceutiques que nous avons interviewés. Ces matrices servent à la sélection des projets et concernent les projets précoces, pour lesquels l'évaluation qualitative est perçue comme la plus pertinente étant donné le degré d'incertitude sur les projets. Une première matrice mesure l'attrait scientifique, une deuxième l'attrait marketing. Elles sont synthétisées par une matrice comportant ces deux dimensions. Les grilles ne rendent pas compte de l'incertitude sur les informations.



L'attrait clinique est évalué par les paramètres suivants : Position/concurrence

- L'hypothèse clinique (quelle pathologie le produit vise-t-il ?)
- La sélectivité de la molécule
- La faisabilité
- L'intérêt thérapeutique

L'attrait technique comprend :

- Le coût de la matière
- L'originalité du projet (nouveau mécanisme d'action)
- Le risque du projet

La position face à la concurrence comprend :

- L'intensité de la concurrence
- Le timing par rapport à la concurrence

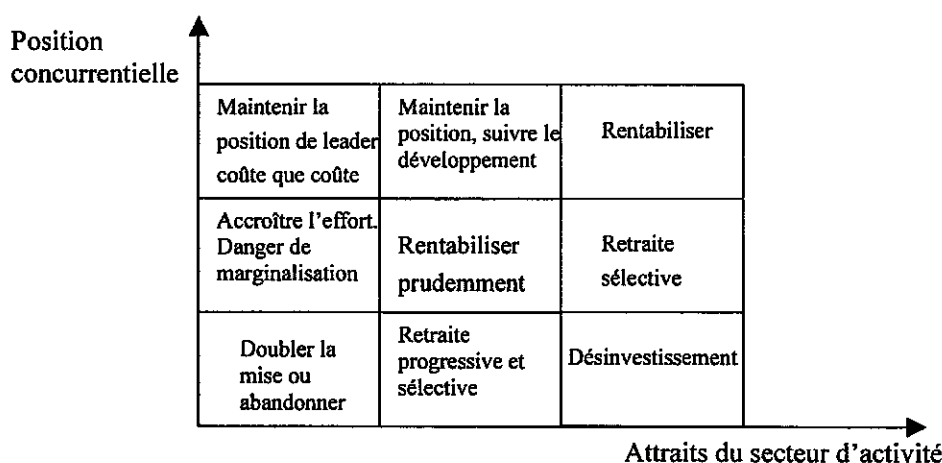
L'attrait segment cible comprend :

- La taille de marché
- La croissance potentielle du marché
- Le besoin thérapeutique auquel répond le médicament.

Ces matrices permettent de rendre compte d'un grand nombre de dimensions de la valeur du projet pour l'entreprise, notamment les critères marketing et scientifiques. Par contre le risque est intégré de façon floue. Cette représentation ne permet pas de soulever la question du risque global du portefeuille.

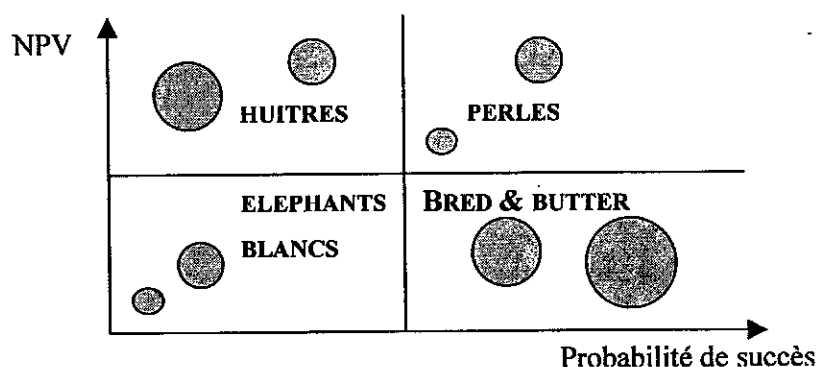
Un outil de consolidation projet / produit

Le cabinet de conseil McKinsey propose une matrice dont l'objectif est l'évaluation des cash-flows futurs de l'entreprise. Elle permet la représentation sur une même matrice des portefeuilles de projets et de produit, selon deux critères : la position concurrentielle et l'attrait du secteur d'activité. Chaque critère est décliné en trois valeurs : faible, moyenne, forte, ce qui donne une matrice à 9 cases.



Equilibrage risque / rentabilité

L'entreprise de conseil américaine a créé un diagramme à bulle qui permet de croiser la valeur économique d'un projet (NPV par exemple) et sa probabilité de succès. Une troisième dimension est introduite par l'intermédiaire de la taille des bulles : le budget nécessaire au projet pour l'année à venir. Dans un contexte de ressources limitées, cette représentation permet de représenter à la fois l'équilibre rentabilité / risque du portefeuille et l'importance que prend chaque projet ainsi positionné dans le budget annuel.



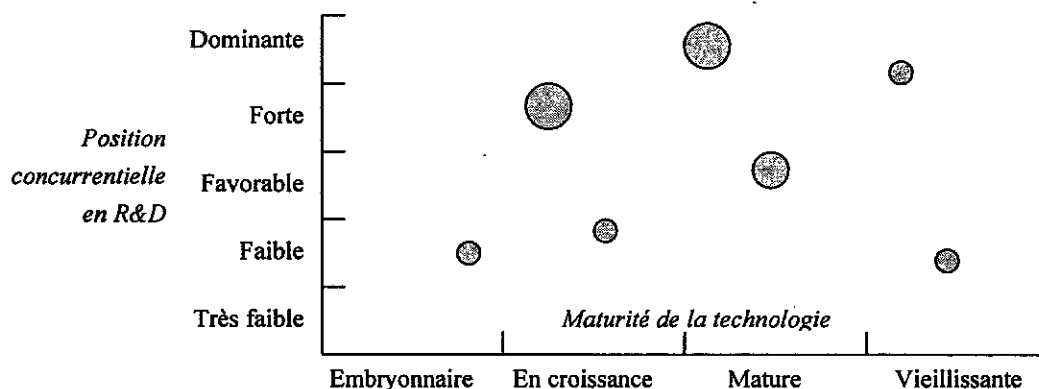
Les « perles » ont une NPV élevée et une probabilité de succès élevée. Il s'agit des projets qui sont en fin de développement et dont le lancement est proche. Les « huîtres » sont des projets risqués mais avec une rentabilité potentielle forte. Il s'agit de futurs blockbusters éventuels qui assureront plus tard les revenus de l'entreprise. Les « bred & butter » sont le symétrique des « huîtres » : ils sont peu risqués mais la rentabilité potentielle est faible. L'équilibrage du portefeuille entre risque et rentabilité passe par l'équilibrage de ces deux types de projets : tout investir dans les « huîtres », c'est prendre le risque de ne pas avoir de molécule qui survive dans l'entonnoir du développement. Tout investir sur les « bred & butter » ne permet pas à l'entreprise d'obtenir des cash-flows suffisants. Ils constituent toutefois le tapis de sécurité. C'est ici qu'intervient le comportement de l'entreprise à l'égard du risque. Quant aux « éléphants blancs », il s'agit de projets risqués et à priori peu rentables. Ce sont des projets en début de développement. Il faut voir s'il est possible soit de trouver de nouvelles indications pour les faire devenir « huîtres », soit de les développer techniquement, à moindre coût puisqu'ils sont dans les phases amont du développement, afin de mieux connaître le projet et de réduire le risque technique.

Une limite de ce type de représentation est qu'elle ne rend pas compte de l'investissement que va demander le projet pour les années à venir. Un projet en début de développement peut demander pour l'année en cours un budget faible, mais il nécessitera des investissements importants dans les années à venir. Il est possible de pallier cette limite en ajoutant une flèche par projet au diagramme qui exprime là où sera le projet l'année suivante.

Il est également possible de faire paraître l'incertitude des évaluations selon le diagramme à bulle créé par l'entreprise américain 3M, en aplatissant les bulles dans la direction de la dimension incertaine¹² (NPV ou probabilité de succès). La dimension budgétaire disparaît mais ceci permet de rendre compte de la fiabilité des évaluations produites sur le diagramme.

¹² Présenté p61 dans Cooper & al. (1998)

Position concurrentielle versus maturité de la technologie¹³

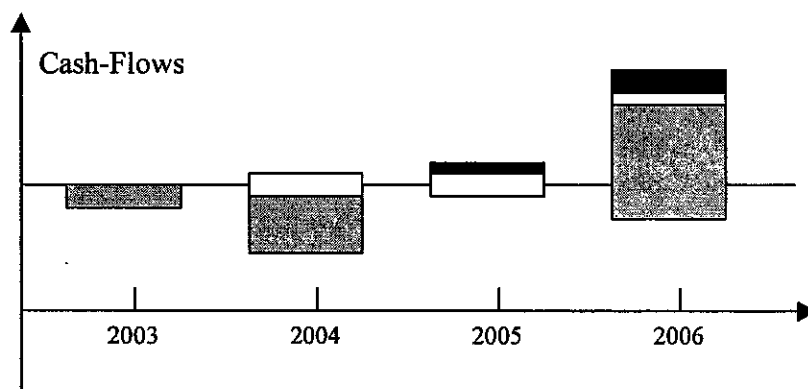


La taille des bulles représente l'effort d'investissement consenti par l'entreprise. Ce type de matrice permet de rendre compte de la valeur technologique des produits au regard de leur position concurrentielle. Un portefeuille situé à droite signifie que l'entreprise doit travailler à développer de nouvelles technologies qui lui permettront de mettre en œuvre les projets de demain. Comparer ce diagramme aux axes stratégiques de l'entreprise permet de rendre compte de la capacité technologique de l'entreprise de s'aligner à la stratégie.

Autres outils

Cash-flows produits par les projets en fonction du temps

Un des objectifs de l'entreprise est d'assurer sa pérennité. Il est nécessaire que les projets dégagent des liquidités de façon constante et relativement fiable. Reckit & Coolman¹⁴ ont créé un diagramme qui permet de rendre compte des cash-flows générées par projet en fonction du temps :



Dans le diagramme tel que créé par Reckit & Coolman, les cash-flows ne sont pas probabilisés : ils ne prennent pas en compte les échecs. Pour une industrie comme la pharmacie où le risque d'échec est élevé, on pourrait représenter les cash-flows espérés (i.e. probabilisés).

¹³ Spilker, 1989

¹⁴ Présenté p78 dans Cooper & al., 1998

Pour rendre compte de la nécessité d'avoir un flux de produits stable dans l'entonnoir de la R&D, on peut également représenter le nombre de projets probables par phase de développement, en fonction du temps.

Adéquation avec la stratégie d'entreprise

La stratégie est définie par rapport aux axes thérapeutiques que l'entreprise va juger comme étant prioritaires. Une représentation qui donne pour chaque axe thérapeutique le nombre de projets en développement ainsi que l'investissement nécessaire peut permettre de comparer l'adéquation entre stratégie et portefeuille actuel. Les choix d'investissements seront alors fait de manière à aligner le portefeuille sur la stratégie définie.

ANNEXE IV

Résultats de la simulation avec le mécanisme de choix d'office

Simulation sur 5 jeux de 600 projets pour des portefeuilles de 15 projets parmi lesquels 10 sont choisis.

Les tableaux suivants donnent les valeurs de l'indicateur de résultat pour tous les types de projets : $N_i/N_i/p_i$, où N_i est le nombre total de projets de type 'i' choisis, N_i le nombre total de projets choisis ($=10*600/15$) et p_i la proportion de projets de type i sur les 600 projets.

Incitation publique		Aversion faible pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0.79	1.07	1.24	1.04	1.21	1.57
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0.78	1.06	1.24	1.04	1.25	0.60
	10%	0.78	1.06	1.23	1.04	1.28	0.66
	15%	0.77	1.06	1.23	1.04	1.31	0.70
	20%	0.77	1.05	1.22	1.04	1.36	0.79
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0.78	1.06	1.24	1.04	1.24	0.60
	10%	0.78	1.06	1.23	1.04	1.28	0.66
	15%	0.77	1.06	1.23	1.04	1.29	0.69
	20%	0.77	1.05	1.23	1.04	1.35	0.77
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0.78	1.06	1.24	1.04	1.21	0.66
	20%	0.78	1.05	1.23	1.03	1.20	0.80
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0.78	1.06	1.24	1.04	1.23	0.61
	30%	0.77	1.06	1.23	1.03	1.33	0.69
	50%	0.76	1.05	1.22	1.03	1.36	0.78
	100%	0.75	1.04	1.22	1.03	1.41	0.90
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0.79	1.06	1.24	1.04	1.21	0.61
	30%	0.78	1.06	1.23	1.03	1.21	0.70
	50%	0.78	1.06	1.23	1.03	1.21	0.78
	100%	0.77	1.06	1.23	1.03	1.20	0.89
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.71	1.03	1.31	1.11	1.34	0.70
	25%	0.64	0.94	1.41	1.19	1.46	1.01
	50%	0.61	0.82	1.51	1.31	1.54	1.29
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.77	1.06	1.25	1.05	1.28	0.63
	30%	0.73	1.03	1.27	1.08	1.36	0.80
	50%	0.70	1.01	1.29	1.09	1.43	0.92
	100%	0.65	0.98	1.35	1.13	1.51	1.09
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0.78	1.07	1.24	1.04	1.24	0.60
	2 an	0.78	1.06	1.23	1.04	1.27	0.63
	3 an	0.77	1.06	1.23	1.04	1.28	0.68
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0.79	1.07	1.24	1.04	1.21	0.60
	2 an	0.78	1.06	1.24	1.04	1.21	0.64
	3 an	0.78	1.06	1.23	1.04	1.21	0.68
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0.78	1.06	1.23	1.03	1.21	0.72
	2 ans & 30%	0.77	1.06	1.23	1.03	1.20	0.87
	3 ans & 10%	0.78	1.06	1.23	1.03	1.20	0.80
	3 ans & 30%	0.77	1.06	1.23	1.03	1.20	0.90
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0.78	1.06	1.23	1.04	1.27	0.63
	1.5 an	0.77	1.06	1.23	1.04	1.28	0.66

Tableau 1 : Résultats de la simulation pour une aversion faible pour le risque

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0.83	0.89	1.20	1.01	1.13	0.46
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0.83	1.09	1.19	1.02	1.16	0.53
	10%	0.82	1.08	1.19	1.01	1.18	0.60
	15%	0.82	1.08	1.18	1.01	1.25	0.66
	20%	0.81	1.07	1.17	1.00	1.28	0.80
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0.83	1.09	1.19	1.02	1.16	0.53
	10%	0.82	1.08	1.19	1.01	1.18	0.60
	15%	0.82	1.08	1.18	1.01	1.25	0.66
	20%	0.81	1.07	1.17	1.00	1.28	0.79
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0.83	1.09	1.19	1.01	1.13	0.61
	20%	0.82	1.08	1.19	1.00	1.12	0.81
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0.83	1.09	1.20	1.01	1.15	0.50
	30%	0.82	1.08	1.19	1.00	1.23	0.57
	50%	0.81	1.08	1.19	1.00	1.24	0.64
	100%	0.81	1.07	1.18	1.00	1.29	0.73
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0.83	1.09	1.20	1.01	1.13	0.50
	30%	0.82	1.09	1.19	1.00	1.13	0.57
	50%	0.82	1.09	1.19	1.00	1.13	0.65
	100%	0.82	1.08	1.19	1.00	1.12	0.72
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.75	1.06	1.29	1.07	1.25	0.59
	25%	0.67	0.97	1.40	1.17	1.37	0.91
	50%	0.61	0.83	1.50	1.31	1.53	1.28
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.82	1.08	1.21	1.02	1.18	0.50
	30%	0.78	1.07	1.22	1.03	1.26	0.66
	50%	0.75	1.06	1.24	1.05	1.29	0.77
	100%	0.70	1.00	1.32	1.11	1.39	0.96
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0.83	1.09	1.20	1.01	1.17	0.47
	2 an	0.82	1.09	1.19	1.01	1.18	0.52
	3 an	0.82	1.09	1.19	1.00	1.18	0.53
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0.83	1.09	1.20	1.01	1.13	0.48
	2 an	0.83	1.09	1.19	1.01	1.13	0.52
	3 an	0.83	1.09	1.19	1.01	1.13	0.54
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0.82	1.09	1.19	1.00	1.13	0.61
	2 ans & 30%	0.82	1.09	1.19	1.00	1.12	0.68
	3 ans & 10%	0.82	1.08	1.19	1.00	1.12	0.66
	3 ans & 30%	0.82	1.08	1.19	1.00	1.12	0.72
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0.82	1.09	1.19	1.01	1.18	0.52
	1.5 an	0.82	1.09	1.19	1.01	1.18	0.52

Tableau 2 : Résultats de la simulation pour une aversion moyenne pour le risque

Incitation publique		Aversion forte pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0.89	1.11	1.10	0.98	1.07	0.44
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0.88	1.10	1.10	0.97	1.13	0.49
	10%	0.88	1.09	1.08	0.97	1.18	0.54
	15%	0.88	1.09	1.08	0.96	1.25	0.61
	20%	0.87	1.08	1.06	0.96	1.28	0.69
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0.89	1.10	1.10	0.97	1.12	0.49
	10%	0.88	1.09	1.08	0.97	1.18	0.54
	15%	0.88	1.09	1.08	0.96	1.25	0.56
	20%	0.87	1.08	1.06	0.96	1.28	0.68
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.07	0.55
	20%	0.88	1.09	1.08	0.97	1.06	0.71
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0.89	1.10	1.10	0.98	1.10	0.48
	30%	0.89	1.10	1.09	0.96	1.20	0.53
	50%	0.88	1.09	1.09	0.97	1.23	0.58
	100%	0.88	1.08	1.07	0.96	1.26	0.66
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0.89	1.11	1.10	0.98	1.07	0.48
	30%	0.89	1.11	1.10	0.97	1.07	0.54
	50%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.06	0.63
	100%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.06	0.69
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.81	1.07	1.19	1.05	1.17	0.58
	25%	0.70	0.99	1.34	1.15	1.32	0.86
	50%	0.60	0.85	1.50	1.30	1.52	1.26
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0.88	1.10	1.10	0.98	1.13	0.49
	30%	0.85	1.09	1.11	1.00	1.23	0.63
	50%	0.81	1.07	1.15	1.02	1.27	0.70
	100%	0.75	1.03	1.24	1.08	1.36	0.87
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0.89	1.10	1.10	0.97	1.12	0.46
	2 an	0.89	1.10	1.09	0.97	1.14	0.51
	3 an	0.89	1.10	1.09	0.97	1.17	0.51
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0.89	1.11	1.10	0.98	1.07	0.48
	2 an	0.89	1.11	1.10	0.98	1.07	0.52
	3 an	0.89	1.11	1.10	0.98	1.07	0.53
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.07	0.58
	2 ans & 30%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.06	0.65
	3 ans & 10%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.07	0.63
	3 ans & 30%	0.89	1.10	1.09	0.97	1.06	0.70
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0.89	1.10	1.09	0.97	1.14	0.49
	1.5 an	0.89	1.10	1.09	0.97	1.14	0.51

Tableau 3 : Résultats de la simulation pour une aversion forte pour le risque

Résultats de la simulation sans le mécanisme de « choix d'office »

Incitation publique		Aversion faible pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,78	1,08	1,25	1,05	1,16	0,56
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,77	1,07	1,25	1,05	1,20	0,58
	10%	0,77	1,07	1,24	1,05	1,24	0,64
	15%	0,77	1,06	1,24	1,05	1,28	0,68
	20%	0,76	1,05	1,23	1,04	1,33	0,77
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,78	1,07	1,25	1,05	1,19	0,58
	10%	0,77	1,07	1,24	1,05	1,23	0,64
	15%	0,77	1,06	1,24	1,05	1,25	0,67
	20%	0,76	1,05	1,24	1,04	1,32	0,75
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,78	1,07	1,24	1,05	1,15	0,65
	20%	0,77	1,06	1,24	1,04	1,15	0,79
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,78	1,07	1,25	1,05	1,19	0,59
	30%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,25	0,65
	50%	0,76	1,06	1,24	1,04	1,28	0,73
	100%	0,75	1,05	1,24	1,04	1,34	0,80
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,78	1,07	1,25	1,05	1,16	0,59
	30%	0,78	1,07	1,24	1,04	1,15	0,66
	50%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,15	0,73
	100%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,15	0,80
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,70	1,04	1,32	1,11	1,31	0,68
	25%	0,64	0,95	1,42	1,19	1,44	0,99
	50%	0,61	0,82	1,51	1,32	1,54	1,28
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,76	1,06	1,26	1,06	1,23	0,60
	30%	0,73	1,04	1,28	1,08	1,31	0,75
	50%	0,70	1,02	1,30	1,09	1,39	0,87
	100%	0,65	0,98	1,36	1,13	1,48	1,03
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,78	1,07	1,25	1,05	1,18	0,58
	2 an	0,78	1,07	1,25	1,05	1,20	0,60
	3 an	0,77	1,07	1,24	1,04	1,21	0,64
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,78	1,08	1,25	1,05	1,16	0,58
	2 an	0,78	1,07	1,25	1,05	1,15	0,60
	3 an	0,78	1,07	1,24	1,04	1,15	0,64
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,78	1,07	1,24	1,04	1,15	0,68
	2 ans & 30%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,15	0,80
	3 ans & 10%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,15	0,73
	3 ans & 30%	0,77	1,07	1,24	1,04	1,15	0,82
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,78	1,07	1,25	1,05	1,20	0,60
	1.5 an	0,77	1,07	1,24	1,04	1,21	0,63

Tableau 4 : Résultats de la simulation sans mécanisme de « choix d'office » pour une aversion faible pour le risque

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,83	1,11	1,22	1,02	0,92	0,45
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,83	1,10	1,21	1,02	0,98	0,50
	10%	0,82	1,10	1,21	1,01	1,02	0,55
	15%	0,82	1,09	1,21	1,00	1,08	0,61
	20%	0,81	1,08	1,20	0,99	1,15	0,69
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,83	1,10	1,21	1,02	0,98	0,50
	10%	0,82	1,10	1,21	1,01	1,02	0,55
	15%	0,82	1,09	1,21	1,01	1,08	0,57
	20%	0,81	1,08	1,20	0,99	1,15	0,68
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,91	0,57
	20%	0,82	1,09	1,21	1,01	0,89	0,75
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,46
	30%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,94	0,53
	50%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,93	0,55
	100%	0,83	1,10	1,21	1,01	0,94	0,56
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,83	1,11	1,22	1,02	0,92	0,46
	30%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,53
	50%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,55
	100%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,56
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,76	1,07	1,30	1,07	1,07	0,55
	25%	0,67	0,97	1,41	1,18	1,27	0,91
	50%	0,60	0,84	1,51	1,31	1,51	1,28
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,82	1,10	1,23	1,03	0,95	0,49
	30%	0,80	1,09	1,25	1,03	0,99	0,60
	50%	0,77	1,07	1,28	1,05	1,04	0,66
	100%	0,71	1,01	1,35	1,11	1,18	0,84
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,46
	2 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,48
	3 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,49
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,92	0,46
	2 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,92	0,48
	3 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,92	0,49
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,55
	2 ans & 30%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,56
	3 ans & 10%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,55
	3 ans & 30%	0,83	1,10	1,22	1,01	0,92	0,58
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,48
	1.5 an	0,83	1,11	1,22	1,02	0,93	0,49

Tableau 5 : Résultats de la simulation sans mécanisme de « choix d'office » pour une aversion moyenne pour le risque

Incitation publique		Aversion forte pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,92	1,12	1,13	0,97	0,79	0,49
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,90	1,12	1,12	0,95	0,90	0,55
	10%	0,90	1,11	1,11	0,95	1,00	0,62
	15%	0,89	1,10	1,10	0,94	1,09	0,67
	20%	0,88	1,09	1,08	0,94	1,15	0,80
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,90	1,12	1,12	0,95	0,90	0,55
	10%	0,90	1,11	1,11	0,95	1,00	0,62
	15%	0,89	1,10	1,10	0,94	1,09	0,67
	20%	0,88	1,09	1,08	0,94	1,15	0,79
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,91	1,12	1,13	0,95	0,76	0,66
	20%	0,90	1,11	1,11	0,95	0,75	0,84
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,52
	30%	0,92	1,12	1,13	0,96	0,80	0,54
	50%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,79	0,56
	100%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,79	0,58
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,92	1,12	1,13	0,96	0,78	0,52
	30%	0,92	1,12	1,13	0,96	0,78	0,54
	50%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,77	0,56
	100%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,77	0,58
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,82	1,08	1,22	1,04	0,97	0,62
	25%	0,71	0,99	1,35	1,15	1,19	0,87
	50%	0,60	0,85	1,50	1,30	1,49	1,26
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,90	1,12	1,14	0,98	0,79	0,53
	30%	0,87	1,11	1,16	0,99	0,86	0,63
	50%	0,83	1,09	1,20	1,02	0,92	0,67
	100%	0,77	1,05	1,27	1,08	1,06	0,80
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,49
	2 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,52
	3 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,53
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,49
	2 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,78	0,52
	3 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,78	0,53
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,92	1,12	1,13	0,96	0,77	0,56
	2 ans & 30%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,77	0,57
	3 ans & 10%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,77	0,56
	3 ans & 30%	0,91	1,12	1,13	0,96	0,77	0,57
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,52
	1.5 an	0,92	1,12	1,13	0,96	0,79	0,52

Tableau 6 : Résultats de la simulation sans mécanisme de « choix d'office » pour une aversion forte pour le risque

Simulation avec des portefeuilles de 8 projets

Ce tableau présente les résultats des simulations effectuées sur des portefeuilles de 8 projets (parmi lesquels 5 sont choisis). Elles sont faites sur les mêmes jeux de projets que dans les simulations avec des portefeuilles de 15 projets. Les résultats sont également analysés en prenant en compte les deux meilleurs portefeuilles possibles. Le mécanisme de choix d'office est pris en compte.

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,81	1,09	1,17	1,05	1,19	0,51
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,81	1,09	1,16	1,04	1,22	0,55
	10%	0,81	1,08	1,16	1,04	1,24	0,59
	15%	0,80	1,08	1,15	1,03	1,29	0,64
	20%	0,80	1,07	1,14	1,03	1,33	0,74
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,81	1,09	1,16	1,04	1,22	0,55
	10%	0,81	1,08	1,16	1,04	1,24	0,59
	15%	0,80	1,08	1,15	1,04	1,29	0,62
	20%	0,80	1,07	1,14	1,03	1,33	0,73
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,81	1,09	1,16	1,04	1,18	0,62
	20%	0,80	1,08	1,16	1,03	1,17	0,76
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,81	1,08	1,16	1,05	1,22	0,54
	30%	0,80	1,08	1,15	1,04	1,29	0,65
	50%	0,80	1,07	1,15	1,03	1,30	0,70
	100%	0,79	1,06	1,14	1,02	1,39	0,82
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,81	1,09	1,16	1,05	1,18	0,55
	30%	0,81	1,08	1,16	1,04	1,18	0,66
	50%	0,81	1,08	1,16	1,03	1,17	0,72
	100%	0,80	1,08	1,16	1,03	1,16	0,82
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,73	1,05	1,27	1,10	1,30	0,61
	25%	0,65	0,97	1,41	1,20	1,41	0,84
	50%	0,60	0,80	1,55	1,35	1,57	1,21
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,80	1,08	1,17	1,05	1,25	0,57
	30%	0,77	1,06	1,20	1,05	1,32	0,72
	50%	0,74	1,04	1,24	1,07	1,36	0,83
	100%	0,67	1,00	1,30	1,11	1,47	1,01
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,81	1,08	1,16	1,05	1,23	0,54
	2 an	0,81	1,08	1,15	1,04	1,24	0,60
	3 an	0,81	1,08	1,15	1,04	1,24	0,63
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,81	1,09	1,16	1,05	1,18	0,54
	2 an	0,81	1,09	1,16	1,04	1,18	0,60
	3 an	0,81	1,09	1,16	1,04	1,18	0,63
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,81	1,08	1,16	1,04	1,18	0,68
	2 ans & 30%	0,80	1,08	1,16	1,03	1,16	0,78
	3 ans & 10%	0,81	1,08	1,16	1,03	1,18	0,73
	3 ans & 30%	0,80	1,08	1,16	1,03	1,16	0,82
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,81	1,08	1,15	1,04	1,24	0,60
	1.5 an	0,81	1,08	1,15	1,04	1,24	0,61

Tableau 7 : Résultats de la simulation avec des portefeuilles de 8 projets pour une aversion moyenne pour le risque

Simulation pour une aversion pour le risque moins forte pour les projets de types 5&6

Nous avons effectué une simulation avec un risque intrinsèque égal au maximum à 0.15 pour les projets de type 5&6 : $drMax = 0.15$ contre 0.25 dans la simulation avec les paramètres choisis au départ. Les résultats correspondent également aux deux meilleurs portefeuilles choisis et à un choix sur des portefeuilles de 15 projets. Les jeux de projets sont différents de la simulation initiale. Certaines simulations n'ont pas été faites : les résultats présentés suffisent pour effectuer les comparaisons. La simulation est faite sur des portefeuilles de 8 projets pour des raisons de temps de calcul.

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,79	1,09	1,23	1,09	0,98	0,63
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.		0,78	1,09	1,23	1,09	1,01	0,70
		0,77	1,08	1,22	1,08	1,06	0,76
		0,77	1,07	1,21	1,07	1,13	0,83
		0,76	1,07	1,20	1,07	1,18	0,90
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6		0,78	1,09	1,23	1,09	1,01	0,70
		0,77	1,08	1,22	1,08	1,06	0,75
		0,77	1,08	1,21	1,07	1,11	0,82
		0,77	1,07	1,20	1,07	1,16	0,90
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%						
	20%						
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,66
	30%	0,78	1,08	1,23	1,09	1,01	0,71
	50%	0,78	1,08	1,22	1,09	1,03	0,74
	100%	0,78	1,08	1,22	1,09	1,03	0,77
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,66
	30%	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,71
	50%	0,78	1,08	1,23	1,09	0,97	0,74
	100%	0,78	1,08	1,23	1,09	0,97	0,77
Réduction des prix pour les types 1&2	10%						
	25%						
	50%						
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,77	1,08	1,24	1,11	1,00	0,70
	30%	0,75	1,07	1,26	1,13	1,05	0,78
	50%	0,73	1,05	1,27	1,15	1,08	0,86
	100%	0,69	1,01	1,34	1,19	1,16	0,95
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,66
	2 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,99	0,70
	3 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,99	0,70
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,66
	2 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,70
	3 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,98	0,70
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%						
	2 ans & 30%						
	3 ans & 10%						
	3 ans & 30%						
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,99	0,70
	1.5 an	0,78	1,09	1,23	1,09	0,99	0,70

Tableau 8 : Simulation pour un risque intrinsèque plus faible pour les projets de type 5&6 ($drMax=0.15$)

Simulation effectuée avec un taux d'escompte à 0.05 au lieu de 0.09

Nous avons effectué une simulation avec un taux d'escompte à 0.05. Nous avons réajusté le seuil de choix d'office à 30000 au lieu 22000 de façon à avoir la même proportion de projets de type 5 qui dépassent ce seuil. Les simulations sont faites sur des portefeuilles de 8 projets et pour une aversion moyenne pour le risque.

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,80	1,15	1,13	1,03	1,10	0,47
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.		0,80	1,15	1,13	1,03	1,14	0,50
		0,80	1,15	1,12	1,02	1,14	0,59
		0,79	1,15	1,12	1,02	1,15	0,60
		0,79	1,14	1,11	1,01	1,18	0,65
		0,80	1,15	1,13	1,03	1,13	0,51
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6		0,80	1,15	1,12	1,02	1,13	0,59
		0,79	1,15	1,12	1,02	1,15	0,60
		0,79	1,14	1,12	1,01	1,18	0,64
		0,80	1,15	1,13	1,03	1,13	0,51
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%						
	20%						
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,80	1,14	1,13	1,02	1,12	0,54
	30%	0,80	1,14	1,12	1,02	1,18	0,60
	50%	0,79	1,13	1,12	1,01	1,23	0,63
	100%	0,78	1,12	1,11	1,00	1,35	0,77
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,80	1,15	1,13	1,02	1,10	0,54
	30%	0,80	1,14	1,13	1,02	1,10	0,60
	50%	0,80	1,14	1,13	1,02	1,09	0,64
	100%	0,79	1,14	1,13	1,01	1,09	0,77
Réduction des prix pour les types 1&2	10%						
	25%						
	50%						
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,79	1,15	1,14	1,03	1,12	0,54
	30%	0,77	1,13	1,15	1,04	1,20	0,66
	50%	0,75	1,11	1,17	1,07	1,23	0,71
	100%	0,66	1,06	1,27	1,12	1,41	0,89
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,80	1,15	1,13	1,02	1,11	0,53
	2 an	0,80	1,14	1,13	1,02	1,13	0,56
	3 an	0,80	1,14	1,13	1,02	1,18	0,58
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,80	1,15	1,13	1,02	1,10	0,53
	2 an	0,80	1,15	1,13	1,02	1,10	0,56
	3 an	0,80	1,15	1,13	1,02	1,10	0,58
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%						
	2 ans & 30%						
	3 ans & 10%						
	3 ans & 30%						
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	1,14	1,13	1,02	1,12	0,56	1,14
	1.5 an	1,14	1,13	1,02	1,12	0,56	1,14

Tableau 9 : Simulations avec un taux d'escompte égal à 0.05 et une aversion moyenne pour le risque

Résultats prenant en compte le meilleur portefeuille uniquement

Dans l'analyse des résultats que nous avons présentés au chapitre 7, les proportions des choix effectués sur chaque type prennent en compte les deux meilleurs portefeuilles choisis. Le tableau suivant donne les chiffres correspondant au choix du meilleur portefeuille (ils correspondent exactement aux mêmes projets et paramètres de simulation que ceux de la simulation initiale).

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,82	1,09	1,21	1,03	1,15	0,43
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,81	1,09	1,20	1,03	1,17	0,51
	10%	0,81	1,08	1,20	1,02	1,20	0,53
	15%	0,81	1,08	1,20	1,01	1,25	0,57
	20%	0,80	1,07	1,20	1,01	1,25	0,65
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,81	1,09	1,20	1,03	1,17	0,51
	10%	0,81	1,09	1,20	1,02	1,19	0,51
	15%	0,81	1,08	1,20	1,02	1,25	0,54
	20%	0,80	1,07	1,20	1,01	1,25	0,63
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,81	1,09	1,20	1,03	1,13	0,56
	20%	0,81	1,08	1,20	1,01	1,13	0,68
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,81	1,09	1,20	1,04	1,15	0,48
	30%	0,80	1,08	1,20	1,02	1,24	0,57
	50%	0,80	1,07	1,19	1,02	1,24	0,66
	100%	0,80	1,07	1,19	1,02	1,29	0,70
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,81	1,09	1,20	1,03	1,14	0,49
	30%	0,81	1,09	1,20	1,02	1,14	0,60
	50%	0,81	1,08	1,20	1,02	1,14	0,66
	100%	0,80	1,08	1,20	1,02	1,14	0,70
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,74	1,07	1,28	1,06	1,23	0,57
	25%	0,65	0,97	1,42	1,18	1,39	0,88
	50%	0,60	0,83	1,51	1,32	1,52	1,30
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,80	1,09	1,20	1,04	1,18	0,48
	30%	0,76	1,08	1,22	1,05	1,28	0,66
	50%	0,74	1,06	1,25	1,06	1,29	0,73
	100%	0,68	1,01	1,35	1,09	1,41	0,93
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,81	1,09	1,20	1,04	1,17	0,48
	2 an	0,81	1,08	1,20	1,04	1,18	0,51
	3 an	0,81	1,08	1,19	1,04	1,18	0,54
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,81	1,09	1,20	1,03	1,14	0,49
	2 an	0,81	1,09	1,20	1,03	1,14	0,53
	3 an	0,81	1,09	1,20	1,03	1,14	0,54
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,81	1,08	1,20	1,02	1,14	0,65
	2 ans & 30%	0,80	1,09	1,20	1,02	1,14	0,68
	3 ans & 10%	0,80	1,08	1,20	1,02	1,14	0,68
	3 ans & 30%	0,80	1,08	1,20	1,02	1,14	0,70
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,81	1,08	1,20	1,04	1,18	0,51
	1.5 an	0,81	1,08	1,19	1,04	1,18	0,53

Tableau 10 : Résultats prenant en compte le meilleur portefeuille choisi dans le cas d'une aversion moyenne pour le risque

Résultats prenant en compte les trois meilleurs portefeuilles

Le tableau suivant donne les chiffres correspondant au choix des trois meilleurs portefeuilles. Ils correspondent exactement aux mêmes projets et paramètres de simulation que ceux de la simulation initiale.

Incitation publique		Aversion moyenne pour le risque					
		type 1	type 2	type 3	type 4	type 5	type 6
Aucune incitation		0,84	1,09	1,19	1,00	1,13	0,45
Participation aux coûts de R&D. sans restitution Types 5&6.	5%	0,84	1,09	1,19	1,00	1,17	0,48
	10%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,21	0,57
	15%	0,83	1,07	1,18	0,99	1,24	0,65
	20%	0,83	1,07	1,17	0,99	1,26	0,72
Participation aux coûts de R&D. avec restitution en cas de succès. Types 5&6	5%	0,84	1,09	1,19	1,00	1,17	0,48
	10%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,19	0,56
	15%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,24	0,63
	20%	0,83	1,07	1,17	0,99	1,26	0,71
Participation aux coûts de R&D. Type 6.	10%	0,83	1,09	1,19	1,00	1,12	0,56
	20%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,12	0,72
Augmentation des prix pour les types 5&6	10%	0,83	1,09	1,19	1,00	1,15	0,49
	30%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,23	0,57
	50%	0,82	1,07	1,18	0,99	1,24	0,65
	100%	0,81	1,07	1,18	0,98	1,30	0,75
Augmentation des prix pour le type 6	10%	0,83	1,09	1,19	1,00	1,12	0,48
	30%	0,83	1,09	1,19	0,99	1,12	0,57
	50%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,12	0,66
	100%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,10	0,74
Réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,76	1,05	1,28	1,07	1,21	0,60
	25%	0,67	0,97	1,39	1,17	1,36	0,89
	50%	0,63	0,82	1,50	1,30	1,52	1,25
Augmentation des prix pour les types 5&6 et réduction des prix pour les types 1&2	10%	0,82	1,08	1,21	1,01	1,18	0,51
	30%	0,79	1,06	1,22	1,02	1,26	0,67
	50%	0,76	1,05	1,25	1,04	1,30	0,78
	100%	0,70	1,00	1,31	1,10	1,40	0,97
Prolongation de la durée du brevet pour les types 5&6	1 an	0,83	1,09	1,19	1,00	1,18	0,47
	2 an	0,83	1,09	1,18	0,99	1,19	0,53
	3 an	0,83	1,09	1,18	0,99	1,19	0,55
Prolongation de la durée du brevet pour le type 6	1 an	0,83	1,09	1,19	1,00	1,12	0,48
	2 an	0,83	1,09	1,19	1,00	1,12	0,53
	3 an	0,83	1,09	1,19	1,00	1,12	0,54
Prolongation de la durée du brevet et augmentation de prix pour les projets T6	2 ans & 10%	0,83	1,09	1,18	0,99	1,12	0,62
	2 ans & 30%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,10	0,70
	3 ans & 10%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,11	0,66
	3 ans & 30%	0,83	1,08	1,18	0,99	1,10	0,74
Procédure d'AMM accélérée pour 5&6	1 an	0,83	1,09	1,18	0,99	1,19	0,53
	1.5 an	0,83	1,09	1,18	0,99	1,19	0,54

Tableau 11 : Résultats prenant en compte les trois meilleurs portefeuilles choisis dans le cas d'une aversion moyenne pour le risque

ANNEXE V
QUESTIONNAIRE

SELECTION DE PROJETS DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

Objectif de l'enquête : Comprendre le fonctionnement de la sélection de projets dans l'industrie pharmaceutique dans le but de construire un outil d'aide à la décision.

Nous nous intéressons aux projets en développement, entre le moment où la molécule a été identifiée (lead compounds identification), jusqu'à la fin des essais de phase III. Le questionnaire s'adresse en particulier aux chefs de projets, gestionnaires de portefeuille de projets ainsi qu'à toute personne ayant une bonne connaissance du processus de R&D des nouveaux médicaments.

Cette enquête fait suite à une première phase d'entretiens semi-directifs dans plusieurs laboratoires pharmaceutiques qui ont des centres de R&D en France. Nous souhaitons ici tester nos conclusions, clarifier certains points, obtenir des données quantitatives sur ces résultats et obtenir des informations sur le fonctionnement à l'étranger

Le questionnaire est organisé en deux parties :

- 1) La gestion des projets en développement au sein de l'entreprise.
- 2) Description des paramètres qui caractérisent un projet en développement (hypothèse clinique, taille du marché, etc.).

Durée : environ 20 mn.

Votre formation initiale

☐ Médecin ☐ Docteur en Pharmacie ☐ Autre

A quel département appartenez-vous ?

☐ R&D ☐ Affaires réglementaires ☐ Marketing
☐ Essais cliniques ☐ Etudes de marché ☐ Pharmacoeconomie

Vous appartenez : ☐ au Corporate ☐ à une filiale

Votre fonction actuelle dans l'entreprise

☐ Chef de projet de R&D ☐ Gestionnaire de portefeuille de projets
☐ Autre R&D ☐ Chef de produit
☐ Responsable Etudes de marché ☐ Responsable Pharmacoeconomie

Autres ou précisions :

Le chiffre d'affaire mondial pharmacie de votre entreprise (millions \$) :

☐ moins de 1000 ☐ entre 1000 et 5000
☐ entre 5000 et 15000 ☐ plus de 15000

LA GESTION D'UN PROJET EN DEVELOPPEMENT

La séparation entre recherche⁽¹⁾ et développement se situe-t-elle dans votre entreprise au début des essais précliniques ?

☐ Oui ☐ Non

Si non précisez :

Définition du fonctionnement par équipe projet : Une équipe projet (project team) est composée d'un chef de projet (project leader), responsable du déroulement du projet, et des membres de chaque discipline nécessaire au développement de la molécule.

Votre laboratoire fonctionne-t-il par équipe projet (project team) ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui :

■ A partir de quel stade du développement nomme-t-on un chef de projet pour la molécule ?

☐ Identification des molécules⁽²⁾ ☐ Fin des essais précliniques ☐ Fin de phase I ☐ Autre :

■ L'équipe comporte-t-elle :

• une personne du marketing

☐ Oui ☐ Non

Si oui, à partir de quel stade du développement :

☐ début phase préclinique ☐ début phase I ☐ début phase II
☐ milieu phase II ☐ début phase III

• une personne du département Etudes de marché (market research)

☐ Oui ☐ Non

Si oui, à partir de quel stade du développement :

☐ début phase préclinique ☐ début phase I ☐ début phase II
☐ milieu phase II ☐ début phase III

• une personne travaillant sur la valorisation économique

☐ Oui ☐ Non

Si oui, à partir de quel stade du développement :

☐ début phase préclinique ☐ début phase I ☐ début phase II
☐ milieu phase II ☐ début phase III

• une personne des affaires réglementaires ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, à partir de quel stade du développement :

☐ début phase préclinique ☐ début phase I ☐ début phase II
☐ milieu phase II ☐ début phase III

Qui a le rôle leader dans la définition des domaines thérapeutiques

stratégiques ? (réponse unique)

☐ La Direction Marketing ☐ Un comité regroupant les chefs de département (R&D, marketing, finance) et le PDG
☐ La Direction R&D

Autre :

Qui a le rôle leader dans la définition des grands programmes de recherche ? (réponse unique)

☐ La Direction Marketing ☐ Un comité regroupant les chefs de département (R&D, marketing, finance) et le PDG
☐ La Direction R&D

Autre :

Voici des décisions que peut recouvrir le processus d'allocation des ressources aux projets du portefeuille. Quelles sont celles qui ont cours dans votre entreprise ?

☐ Priorisation des projets ou toute autre forme de classement des projets
☐ Sélection des projets en fonction des ressources disponibles
☐ L'allocation des budgets (aux projets sélectionnés)
☐ La répartition des ressources humaines entre les projets

Autres :

Qui entérine les décisions sur l'allocation des ressources ? (détailler la composition du comité de décision concerné, s'il y en a un)

Les budgets sont alloués :

☐ directement aux projets ☐ aux unités de recherche en fonction des projets qui les concernent

Autre :

Une fois le budget alloué, qui le gère ? (réponse unique)

☐ Le chef de projet ☐ Les chefs des unités de recherche

Autre :

(1) Phase de recherche exploratoire de molécules potentielles

(2) Lead compounds identification

LES CRITERES D'EVALUATION D'UN PROJET

Objectif : identifier quels sont les critères utilisés dans l'industrie pour caractériser la valeur d'un projet

Voici une liste de critères, classés par type d'information. Quels sont ceux qui sont utilisés dans votre entreprise.

- a) Paramètres cliniques
☐ Hypothèse clinique ☐ Nouveau mécanisme d'action
☐ Sélectivité de la molécule dans cette hypothèse clinique
 Autres :
- b) ☐ Coûts R&D
- c) ☐ Risque clinique : pourcentage de succès
- d) Dimension technique
☐ Faisabilité ☐ Difficulté de fabrication ☐ Coût de la matière
 Autres :
- e) Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise
☐ fit stratégique (strategic fit)
☐ compétence R&D de l'entreprise sur le domaine thérapeutique du projet
☐ compétence de commercialisation sur le domaine thérapeutique du projet
 Autres :
- f) Marché potentiel
☐ taille du marché cible ☐ croissance potentielle du marché
☐ position de la molécule par rapport aux thérapies existantes
☐ vide thérapeutique
 Autres :
- g) Position face à la concurrence, avec trois paramètres
☐ intensité de la concurrence
☐ timing (avancement par rapport aux concurrents)
☐ comparaison entre le projet et les molécules concurrentes
 Autres :
- h) ☐ Coûts de commercialisation
- i) La rentabilité
☐ Prix ☐ ROI (Return On Investment)
☐ NPV (Net Present Value) ou VAN (Valeur Actualisée Nette)
☐ prévision de ventes
 Autres :

- j) Bénéfice attendu pour le malade
☐ Gravité de la pathologie
☐ Besoin thérapeutique exprimé par les médecins
☐ Besoin thérapeutique exprimé par les pouvoirs publics
☐ Besoin thérapeutique exprimé par les patients

- k) Si vous envisagez des dimensions supplémentaires, quelles sont-elles ?

Hypothèse clinique

Voici une liste des paramètres que recouvre l'hypothèse clinique. Numérotez par ordre d'importance (ex aëquo possibles) ceux que vous utilisez et laissez un blanc pour les autres (1 = le plus important).

- ☐ la pathologie visée
- ☐ le type de soin (curatif, préventif, symptomatique, palliatif etc.)
- ☐ l(es) indication(s) potentielle(s)
- ☐ l'efficacité
- ☐ les effets secondaires
- ☐ le ratio efficacité / tolérance
- ☐ Autres :

Les nouvelles entités chimiques ou biologiques comportent en général : (*réponse unique*)

- ☐ une seule indication ☐ parfois plusieurs indications ☐ souvent plusieurs indications

Risque d'un projet

Le risque d'un projet est-il formalisé et calculé dans votre entreprise ?

- ☐ Oui ☐ Non

Si oui,

- ☐ Comment est-il représenté ? (plusieurs réponses possibles)
☐ Probabilité d'aller jusqu'à l'AMM ☐ Probabilités de passage d'une phase à l'autre
☐ échelle qualitative
 Autre :

■ Ce risque est-il calculé de manière spécifique (par molécule ou par domaine thérapeutique par exemple) ?

☐ Oui ☐ Non

Si oui, quelle est la spécificité ?

☐ la molécule ☐ le domaine thérapeutique Autre :

L'incertitude sur l'hypothèse clinique est moins forte au fur et à mesure du développement du projet. Selon vous, peut-on faire l'hypothèse que l'incertitude sur les projets à une même phase de développement est équivalente ?

Phase préclinique	Phase I	Phase II	Phase III
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

Si vous avez répondu une fois non : quelles en sont les raisons :

Coûts de R&D

En phase d'essais préclinique, les coûts de R&D sont-ils significativement différents d'un projet à l'autre ?

☐ oui ☐ non

Si oui, pourquoi ?

En phase I, même question

☐ oui ☐ non

Si oui, pourquoi ?

En phase II, même question

☐ oui ☐ non

Si oui, pourquoi ?

En phase III, même question

☐ oui ☐ non

Si oui, pourquoi ?

Adéquation avec stratégie entreprise

Comment votre entreprise représente-t-elle l'adéquation entre un projet et la stratégie générale de l'entreprise ?

- ☐ de manière informelle dans les décisions
- ☐ sous la forme d'un test au moment du passage en développement
- ☐ sous la forme d'un paramètre qualitatif dans la gestion du portefeuille

Autre :

Position face à la concurrence

Quels paramètres décrivent la position face à la concurrence ? (plusieurs réponses possibles)

- ☐ Nombre de molécules potentiellement en concurrence avec le projet
- ☐ Comparaison entre l'avancement du projet et celui des molécules concurrentes
- ☐ Comparaison entre les résultats cliniques du projet et celui des molécules concurrentes
- ☐ Etat des brevets de la concurrence

Autres :

Quelle(s) base(s) de données ou sources d'informations utilisez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Pharmaproject ☐ R&Dfocus ☐ Publications / Colloques

Autres :

Comment jugez-vous la qualité de ces informations ?

☐ plutôt médiocre ☐ plutôt satisfaisante

Marché cible

A partir de quand fait-on une estimation de la taille du marché cible ?

☐ identification des molécules⁽¹⁾ ☐ début des essais précliniques

☐ début de phase I ☐ début de phase II Autre :

A partir de quand dans le développement peut-on évaluer la taille du marché cible de façon relativement précise ?

☐ début de phase II ☐ fin de phase II / début de phase III

☐ fin de phase III Autre :

(1) lead compounds identification

Voici quelques indicateurs qui représentent la taille du marché cible ? Quels sont ceux qui sont utilisés dans votre entreprise ?

En début de développement :

- ☐ nombre de personnes dans l(es) indication(s) probable(s) du projet
- ☐ scénarios optimistes/pessimistes suivant l(es) indication(s) probable(s) et les résultats cliniques probables du projet

Autre :

A partir de la phase III :

- ☐ nombre de personnes dans l(es) indication(s) choisie(s)
- ☐ scénarios suivant les résultats cliniques probables du projet

Autre :

Qui dans l'entreprise fait les études de marché ? (*plusieurs réponses possibles*)

En début de développement :

- ☐ le département Etudes de marché au niveau Corporate
- ☐ le marketing au niveau Corporate
- ☐ un cabinet ou des experts externes
- ☐ le département Etudes de marché dans les filiales locales des principaux marchés
- ☐ le marketing dans les filiales locales des principaux marchés

Autre(s) :

En fin de développement :

- ☐ le département Etudes de marché au niveau Corporate
- ☐ le marketing au niveau Corporate
- ☐ un cabinet ou des experts externes
- ☐ le département Etudes de marché dans les filiales locales des principaux marchés
- ☐ le marketing dans les filiales locales des principaux marchés

Autre(s) :

Quelles sont les sources de données utilisées ? (*plusieurs réponses possibles*)

- ☐ IMS Health
- ☐ Thalès pour la France

Autre(s) :

Y a-t-il des projets pour lesquels la taille de marché est difficile à évaluer ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

Si oui, quelles en sont les raisons ?

.....
.....
.....

Coûts de commercialisation (*dont visite médicale*)

Quand commence-t-on à évaluer les coûts de commercialisation du produit ?

- ☐ début de phase II
- ☐ début de phase II / début de phase III
- ☐ fin de phase III
- Autre :

Dans la mise sur le marché de nouvelles entités chimiques, y a-t-il entre les produits des écarts significatifs dans les coûts de commercialisation ?

- ☐ oui
- ☐ non
- Si oui : pourquoi ?

Prix

A partir de quand fait-on une estimation du prix dans les principaux marchés pharmaceutiques ?

- ☐ recherche
- ☐ début de phase I
- ☐ début de phase II
- ☐ début des essais précliniques
- ☐ début de phase II

A partir de quand dans le développement peut-on évaluer le prix de façon relativement précise ?

- ☐ début de phase II
- ☐ milieu de phase II
- ☐ fin de phase II / début de phase III
- ☐ fin de phase III
- Autre :

Rentabilité

A partir de quand fait-on une estimation de la rentabilité ?

- ☐ identification des molécules⁽¹⁾
- ☐ début de phase I
- ☐ début des essais précliniques
- ☐ début de phase II

A partir de quand dans le développement peut-on évaluer la rentabilité de façon relativement précise ?

- ☐ début de phase II
- ☐ milieu de phase II
- ☐ fin de phase II / début de phase III
- ☐ fin de phase III
- Autre :

(1) Lead compounds identification

L'IMPORTANCE RELATIVE DES CRITERES

Objectif : évaluer l'importance relative de critères en fonction des phases de développement.

Pour chaque phase de développement, donnez une note de 1 à 10 à chaque famille de critère (10 : meilleure note). Si vous jugez qu'un critère n'a aucun poids dans la décision au stade considéré, notez-le " 0 ". Les notes doivent également traduire l'importance relative des critères.

Phase de recherche exploratoire : identification des molécules potentielles

Paramètres cliniques	
Risque	
Coûts de R&D	
Bénéfice attendu pour le patient	
Dimension technique (faisabilité, coût de la matière...)	
Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise (strategic fit)	
Marché potentiel	
Position face à la concurrence	
Prix	
Coûts de commercialisation	

Préclinique

Paramètres cliniques	
Risque	
Coûts de R&D	
Bénéfice attendu pour le patient	
Dimension technique (faisabilité, coût de la matière...)	
Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise (strategic fit)	
Marché potentiel	
Position face à la concurrence	
Prix	
Coûts de commercialisation	

Phase I

Paramètres cliniques	
Risque	
Coûts de R&D	
Bénéfice attendu pour le patient	
Dimension technique (faisabilité, coût de la matière...)	
Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise (strategic fit)	
Marché potentiel	
Position face à la concurrence	
Prix	
Coûts de commercialisation	

Phase II

Paramètres cliniques	
Risque	
Coûts de R&D	
Bénéfice attendu pour le patient	
Dimension technique (faisabilité, coût de la matière...)	
Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise (strategic fit)	
Marché potentiel	
Position face à la concurrence	
Prix	
Coûts de commercialisation	

Phase III

Paramètres cliniques	
Risque	
Coûts de R&D	
Bénéfice attendu pour le patient	
Dimension technique (faisabilité, coût de la matière...)	
Adéquation du projet avec la stratégie de l'entreprise (strategic fit)	
Marché potentiel	
Position face à la concurrence	
Prix	
Coûts de commercialisation	

RÉSUMÉ

Le médicament participe de deux logiques : il est d'une part conçu, développé et commercialisé par une industrie privée, l'industrie pharmaceutique ; d'autre part, parce qu'il a une finalité de soin, il a des caractéristiques de bien public. L'objectif de la thèse est d'analyser chacune des deux sphères individuellement et de proposer des incitations publiques qui améliorent la prise en compte de la notion de santé publique dans les décisions des firmes, au bénéfice des deux parties. Nous analysons ainsi dans un premier temps les outils dont dispose la puissance publique, sous l'angle de l'incitation à l'innovation qu'elle représente : le brevet, la recherche publique, le crédit d'impôt recherche ainsi que ceux qui concernent la forte régulation de la commercialisation dans le secteur pharmaceutique. Nous faisons le diagnostic que les pouvoirs publics n'interviennent pas dans le processus de R&D des firmes. Par ailleurs, les politiques de santé publique concernant le médicament sont aujourd'hui encore mal définies et imprécises. Dans deuxième temps nous analysons le processus de décision des firmes pharmaceutiques. Il est caractérisé par un risque important par rapport aux autres industries, en particulier pour les projets les plus innovants. Les projets de R&D sont en concurrence entre eux pour les ressources de l'entreprises, selon une logique de portefeuille. Les projets peu innovants jouent ainsi un rôle de filet de sécurité. La troisième partie propose des incitations théoriques publiques. Elles sont testées par l'intermédiaire d'un modèle de simulation du choix de portefeuille de projets pharmaceutiques. Nous montrons qu'une participation étatique aux coûts de R&D, une action sur les prix et/ou sur les brevets sont susceptibles d'influencer les choix des firmes de façon significative.

Mots clés : industrie pharmaceutique, processus de R&D, portefeuille de projets, incitation à l'innovation, santé publique, politique de santé.

ABSTRACT

On the one hand, drug is a private good that is designed, developed and commercialized by an industry : the pharmaceutical industry. On the other hand, it has some characteristics of a public good because of its purpose : health. The aim of this thesis is to analyze the two dimensions of drug in order to deduce some public incentives that could reinforce the public dimension such as public health in the decision-making process of the private firms (externalities). First, we analyze the available tools used by public authorities that may have a direct or indirect role in inciting firms to innovate : intellectual property right, public research policy, R&D tax credit and some other different tools used to regulate the commercialization of drugs (mainly used in Europe). We show that public authorities do not play any direct role in the decision-making process of the firms. Secondly, we analyze the decision-making process of the pharmaceutical R&D strategy. R&D programs are highly risky and this is even more the case for innovating products. According to the strategy of a firm, R&D projects are competing each other for the internal resources, implying portfolio management. The least innovating projects act as securing the whole R&D portfolio. Third, we deduce from this two parts some theoretical public incentives in order to favor innovation in the specific context of drug. Then, we propose a model of the portfolio decision-making process, allowing us to simulate the potential impact of our theoretical public incentives. We show that a public participation in R&D costs, a public policy based on prices and/or on intellectual property rights could have a significant and positive effect on the decision-making-process of pharmaceutical firms.

Key words : pharmaceutical industry, R&D process, projects portfolio, incentives for innovation, public health, health policy.